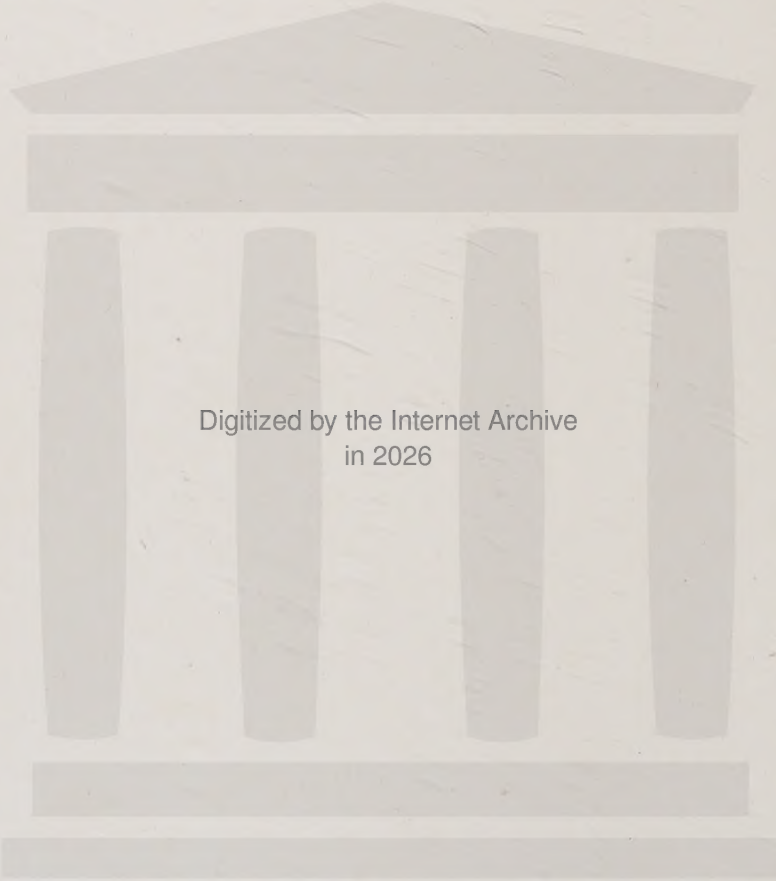


COUNTWAY LIBRARY



HC 5XK4

BOSTON
MEDICAL LIBRARY
8 THE FENWAY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ARCHIV

FÜR

DERMATOLOGIE UND SYPHILIS

BEGRÜNDET VON H. AUSPITZ UND F. J. PICK

UNTER MITWIRKUNG VON

19756
ALMKVIST-STOCKHOLM, AMICIS-NEAPEL, BETTMANN-HEIDELBERG, BLASCHKO-BERLIN,
BOAS-KOPENHAGEN, BRÜCK-ALTONA, BRUHNS-BERLIN, BUSCHKE-BERLIN, CEDERCREUTZ-
HELSINGFORS, CRONQUIST-MALMÖ, DOHI-TOKIO, EHLERS-KOPENHAGEN, FABRY-DORT-
MUND, FREUND-WIEN, FRIEBOES-RÖSTOCK, GALEWSKY-DRESDEN, GIOVANNINI-TURIN,
GROSZ-WIEN, GROUVEN-HALLE, HAMMER-STUTTGART, HARTTUNG-BUNZLAU, HAUCK-
ERLANGEN, HELLER-BERLIN, HEUCK-MÜNCHEN, HOCHSINGER-WIEN, JANOVSKY-PRAG,
JESIONEK-GIESSEN, JOSEPH-BERLIN, JULIUSBERG-BRAUNSCHWEIG, KLOTZ-NEW YORK,
KOPYTOWSKI-WARSCHAU, KRZYSZTAŁOWICZ-KRAKAU, KUZNITZKY-BRESLAU, KYRLE-
WIEN, LEDERMANN-BERLIN, LEWANDOWSKY-BASEL, LINSER-TÜBINGEN, LIPSCHÜTZ-
WIEN, LUTHLEN-WIEN, LUKASIEWICZ-LEMBERG, MAJOCCHI-BOLOGNA, MATZENAUER-
GRAZ, MAZZA-MODENA, MEIROWSKY-KÖLN, MERK-INNSBRUCK, NOBL-WIEN, OPPENHEIM-
HAGEN, PHILIPPSON-PALERMO, PINKUS-BERLIN, REENSTIERNA-STOCKHOLM, REYN-KOPEN-
HAGEN, RIECKE-GÖTTINGEN, RILLE-LEIPZIG, ROSENTHAL-BERLIN, ROST-FREIBURG, RUSCH-
WIEN, SCHÄFFER-BRESLAU, SCHERBER-WIEN, SCHÖNFELD-GREIFSWALD, SCHUMACHER H-
AACHEN, SCHÜTZ-FRANKFURT A. M., SEIFERT-WÜRZBURG, SPIETHOFF-JENA, STERN-DÜSSEL-
DORF, TÖRÖK-BUDAPEST, TOMASZEWSKI-BERLIN, TOUTON-WIESBADEN, ULLMANN-
WIEN, VIGNOLO-LUTATI-TURIN, VÖRNER-LEIPZIG, VOLK-WIEN, VOLLMER-KREUZNACH,
WAELSCH-PRAG, v. WATRASZEWSKI-WARSCHAU, WECHSELMANN-BERLIN, WINKLER-
LUZERN, WINTERNITZ-PRAG, v. ZEISSL-WIEN, ZINSSER-KÖLN

UND IN GEMEINSCHAFT MIT

ARNDT	ARNING	BLOCH	CZERNY	EHRMANN	FINGER	HERXHEIMER
BERLIN	HAMBURG	ZÜRICH	BERLIN	WIEN	WIEN	FRANKFURT A. M.
HOPFMANN	KLINGMÜLLER	KREIBICH	v. NOORDEN	RIEHL	SCHOLTZ	
BONN	KIEL	PRAG	FRANKFURT A. M.	WIEN	KÖNIGSBERG	
VEIEL	ZIELER	v. ZUMBUSCH				
CANNSTADT	WÜRZBURG	MÜNCHEN				

HERAUSGEGEBEN VON

J. JADASSOHN-BRESLAU UND W. PICK-TEPLITZ-SCHÖNAU

ORIGINALIEN

130. BAND

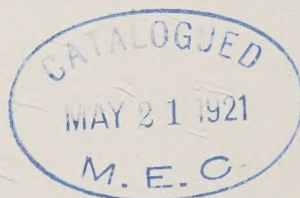
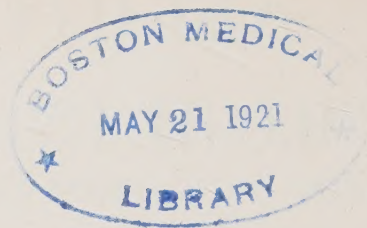
MIT 92 TEXTABBILDUNGEN



BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1921



Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Fahr, Th. Zur Frage der Polymyositis (Dermatomyositis). (Mit 7 Textabbildungen)	1
Gans, Oscar. Die Histopathologie polymorpher exsudativer Dermatosen in ihrer Beziehung zur speziellen Ätiologie	15
— u. Ernst Gerhard Dresel. Über die Beziehungen zwischen Blastomykose und Tuberkulose. (Mit 1 Textabbildung)	136
Gawalowski, Karl. Röntgenstrahlenwirkung auf Psoriasis. (Mit 2 Textabbildungen)	157
Gieseler, W. Über die Beziehungen zwischen der Farbe des Kopfhaares und der langen Körperhaare in ihrer Bedeutung für die gerichtliche Medizin	162
Gödel, Alfred. Zur pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides . . .	172
Graetz, Fr. Schwebende Fragen zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Reaktion	199
Grön, Fredrik. Lupus vulgaris in Norwegen. Statistische Untersuchungen über das Vorkommen und die geographische Ausbreitung des L. v.	219
Häggqvist, Gösta. Einige Beobachtungen zur Entwicklung der Epidermis. (Mit 2 Textabbildungen)	231
Halberstädter, L. Zur Mesothoriumbehandlung der Hyperkeratosen bei Röntgenhänden	241
Hammerschmidt, Johann, und Bruno Ludovici. Beiträge zur Frage der „Botryomykose“	246
Hasebroek, K. Über die Entstehung der schwarzen Pigmentierung beim Melanismus der Schmetterlinge im Hinblick auf die Pigmentforschung am Menschen. (Mit 10 Textabbildungen)	253
Hauck, L. Auftreten universeller Dermatitis nach Silbersalvarsannatrium	260
Hayek, Hermann. Untersuchungen über die Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen	284
Hecht, Hugo. Ein Fall von erblicher Schleimdrüsenhypertrophie im Munde. (Mit 3 Textabbildungen)	301
Heiberg, K. A. Einige Bemerkungen über die Wirkung fortgesetzter Bogenlampenlichtbäder auf die Haut (und ihre therapeutische Verwendung)	306
Heller, Julius. Weitere Mitteilungen über schwere Arsenmelanosen und Hyperkeratosen nach kombinierter Neosalvarsan- und Salicylquecksilberbehandlung. (Mit 5 Textabbildungen)	309
Herxheimer, Karl. Über die Darstellung der Gonokokken in Gewebsschnitten	322
Hodara, Menahem. Epidemie einer durch Gerstenstaub hervorgerufenen erythemat-vesiculösen Hauterkrankung	325
Hoffmann, Erich, und Emil Zurhelle, Über einen Naevus lipomatodes cutaneus superficialis der linken Glutäalgegend. (Mit 3 Textabbildungen)	327

	Seite
Hörlein, Heinrich. Über das Solarson	334
Hübschmann, Karl. Über eine atypische Form von Aktinomykose. (Mit 10 Textabbildungen)	341
Jacobi, Walter. Über Nirvanolexantheme. (Mit 5 Abbildungen)	353
Jakob, A., und F. Meggendorfer. Über einen Fall von Lepra mit Psychose (Lepra-Psychose?). (Mit 10 Textabbildungen)	367
Janovský, Victor. Drei Fälle familiärer Hautatrophie (Poikiloderma atrophicans)	388
Jesionek, A. Zur Histopathologie der Gonorrhöe	392
Jefner, Max. Beitrag zur Kenntnis der Hautleishmaniose. (Mit 3 Textabbildungen)	405
Kafka, V. Läßt sich in der Rückenmarksflüssigkeit eine für Lues spezifische Eiweißreaktion nachweisen?	417
Kaufmann-Wolf, Marie. Über gutartige lymphocytäre Neubildungen der Scrotalhaut des Kindes. (Mit 3 Textabbildungen)	425
Kerl, Wilhelm. Über die „Melanose (Riehl)“. (Mit 3 Textabbildungen).	436
Kestner, Otto. Zur Chemie mikroskopischer Färbungen	472
Kissmeyer, A. Die Herkunft der „Naevuszellen“, durch das Dopa-Verfahren beleuchtet. (Mit 4 Textabbildungen)	478
Kister, J., und E. Delbanco. Zur Kasuistik der Kälberflechte. (Mit 3 Textabbildungen)	484
Klausner, E. Herpes urethrae. (Urethritis non gonorrhoeica acuta ohne Bakterienbefund)	487
Klehmet, W. Die Hannoversche Mikrosporrie-Epidemie und ihr Erreger. (Mit 10 Textabbildungen)	490
Kleinschmidt. Beitrag zur primären Diphtherie der Vulva	515
Klingmüller, Victor. Zur Klinik des Lupus erythematodes.	519
Koritschoner, Robert. Beitrag zur Histologie des lymphatischen Rachenringes	526
Kreibich, C. Über Bindegewebsdegeneration. (Mit 3 Textabbildungen)	535
— Über Naevuscarcinom. (Mit 1 Textabbildung).	542
Kren, Otto. Ein Beitrag zur Lymphogranulomatosis cutis. (Mit 4 Textabbildungen)	549
Krösing, Rud. Zur Behandlung der Lues mit Silbersalvarsan	575
Autorenverzeichnis	579

Zur Frage der Polymyositis (Dermatomyositis) ¹⁾.

Von
Th. Fahr.

(Aus dem Pathologischen Institut des Allg. Krankenhauses Hamburg-Barmbek.)

Mit 7 Textabbildungen.

Durchmustert man die allmählich ganz ansehnlich gewordene Literatur über Polymyositis, so begegnet man nicht selten der Einsicht, daß unter dieser Bezeichnung nicht nur ätiologisch, sondern auch pathogenetisch verschiedenartige Dinge zusammengebracht worden sind. Schon Waetzold machte darauf aufmerksam, daß die in der Literatur mitgeteilten Fälle nicht von allen Autoren gleichmäßig klassifiziert, daß Fälle, die von den einen als typisch bezeichnet, von anderen als atypisch aufgefaßt werden. Jedenfalls unterliegt es keinem Zweifel, daß eine ganze Anzahl der bis jetzt als Polymyositis oder Dermatomyositis veröffentlichten Fälle eine völlige Gleichstellung mit dem von Wagner, Unverricht und Hepp ursprünglich gezeichneten Bilde, das wegen seiner auffallenden klinischen Ähnlichkeit mit der durch Trichinen bedingten Muskelerkrankung nach dem Vorgang von Hepp auch als Pseudotrichinose bezeichnet wird, nicht gestatten. Wir sehen dementsprechend bei verschiedenen Autoren das Bestreben, eine Sichtung der in der Literatur mitgeteilten Fälle vorzunehmen.

So vertritt Strümpell die Meinung, daß man von der echten Polymyositis die bakteriell-septischen, zur Eiterung tendierenden Fälle prinzipiell trennen müsse. Bei der echten Polymyositis unterscheidet er dann wieder eine primäre und eine sekundäre Muskelveränderung, welche letztere im Anschluß an andere Krankheiten auftritt, wobei er nicht nur an eine Folgeerscheinung von primären Erkrankungen des Nervensystems, sondern auch an eine Abhängigkeit von akuten Infektionskrankheiten denkt.

Auch Lorenz trennt scharf die zur Eiterung tendierenden Formen von der nichteitrigen Polymyositis und unterscheidet bei der letzteren die Dermatomyositis und die Polymyositis haemorrhagica.

¹⁾ Die Fertigstellung der farbigen Abbildungen erforderte längere Zeit, infolgedessen ist die Abhandlung nicht in der alphabetischen Reihenfolge der anderen, sondern erst an dieser Stelle aufgenommen worden.

Edenhuizen unterscheidet 4 Gruppen:

1. Selbständige Erkrankung des Muskelsystems mit unklarer Ätiologie (Hepp, Wagner u. a.).
2. Kombination von Haut- und Muskelerkrankung (Dermatomyositis (Unverricht, Löwenfeld).
3. Eigenartiger Symptomkomplex einer septischen Erkrankung (A. Fränkel, Buß u. a.).
4. Teilerscheinung der Polyarthritits (Herz, Risse u. a., denen sich Edenhuizen selbst für ihren eigenen Fall anschließt).

Gegenüber dieser Trennung in verschiedene Gruppen vertritt A. Fränkel die Meinung, „daß ein nicht unbeträchtlicher Teil, ja sehr wahrscheinlich die Mehrzahl aller bisher unter diesem Namen“ — (Dermatomyositis resp. Polymyositis) — „beschriebenen Krankheitsfälle ihrer Entstehung nach zu den bakteriellen Infektionskrankheiten zu zählen sind“. Die 3 Fälle, die er selbst mitteilt, sind seiner Meinung nach nur äußerlich verschiedene Formen septischer, durch Streptokokkeneinwanderung verursachter Infektion, bei denen die Einwirkung der Spaltpilze teils ausschließlich auf einen großen Teil der Körpermuskulatur und Haut, teils zugleich auf letztere Gewebe und die Gelenke stattgefunden hat. Die gegenteilige Meinung anderer Autoren führt er darauf zurück, daß die früheren Fälle bakteriologisch nicht genau genug untersucht worden sind.

Fränkel hat sich Buß und neuerlich vor allem Mayesima angeschlossen, der soweit geht, zu erklären, daß zwischen eitriger und nichteitriger Polymyositis kein prinzipieller Unterschied besteht.

Diese Auffassung kann ich nicht teilen, und ich möchte, ehe ich weiter gehe, zunächst einen Fall mitteilen, den ich selbst beobachtet habe und der mir Veranlassung gibt, zu der Frage das Wort zu nehmen.

M. 36 Jahre, weibl. Mit 12 Jahren Drüsenoperation am Halse, von Kinderkrankheiten Masern. Mit 19 Jahren 8—14 Tage lang mit Schmerzen in Füßen und Knien erkrankt, keine Gelenkschwellung, später gesund. Vor 2—3 Jahren beginnende Gelenksbeschwerden an Zeigefinger und Daumen rechts. 3 normal verlaufene Geburten, eine Fehlgeburt. Regelmäßig menstruiert, letzte Menses vor 8 Tagen. Seit Januar 1915 plötzliche Anschwellung der oberen und unteren Augenlider, die auf Kamillenumschläge wieder zurückgehen, solche Anschwellungen sollen dann in der nächsten Zeit noch wiederholt aufgetreten sein. Ende April entwickelte sich eine Schwellung der beiden Unterarme, dabei bestanden Schmerzen in den Knien, Ellenbogen und Oberarmen, sie kann mit den Händen nicht mehr fassen; fühlt sich kraftlos in den Armen und kommt deshalb am 26. Mai 1915 zur Aufnahme ins Allgemeine Krankenhaus Barmbek auf die Abteilung von Prof. Luce, dessen Freundlichkeit ich die klinischen Notizen des Falles verdanke.

Patientin wird in ziemlich verwahrlostem Zustand aufgenommen, obere und untere Augenlider ödematös geschwollen, Augenlider und Conjunctiven gerötet.

Starker Foetor ex ore. Gebiß defekt. Zunge belegt. Kein Fieber. Grobe Kraft beider Hände herabgesetzt, an beiden Unterarmen trockene Ekzeme, Körper

schwitzt stark, fühlt sich fettig an. An fast sämtlichen Fingergelenken bei Bewegungen Reiben.

1. Ton an der Herzspitze unrein, im übrigen hat die Untersuchung der inneren Organe und des Nervensystems völlig negatives Ergebnis. Wa. negativ. Blutdruck 165/105. Urin frei.

In den nächsten Tagen ändert sich der Herzbefund insofern, als an der Spitze ein lautes systolisches Geräusch auftritt; die Töne sind laut und paukend, die Aktion regelmäßig. Temperatur bisweilen leicht erhöht, meist ist die Patientin fieberfrei. Bewegungsstörungen in Schulter- und Ellenbogen-, Hüft- und Kniegelenken; Handgelenk mäßig behindert, einzelne Fingergelenke beiderseits, speziell das Grundgelenk des rechten Zeigefingers zeigen Verdickungen und Schmerzhaftigkeit, die Haut über den ~~mesiten~~ Fingerknöcheln ist atrophisch und teilweise meisten etwas schuppig.

In den nächsten Wochen bis zum 1. Juli 1915 nimmt die Schwellung des Gesichts allmählich zu, es treten heftige Schmerzen in beiden Beinen auf, und Anfang Juli entwickeln sich dann auch an Armen und Beinen starke Ödeme. Patientin fühlt sich sehr matt. Ton an der Herzspitze unrein, Töne an der Basis paukend. In den Arm- und Kniegelenken bei Bewegung erhebliche Schmerzen. Blutdruck steigt auf 176¹⁾. Augenhintergrund normal. Temperatur leicht erhöht, zwischen 37 und 38°. Bis zum 1. September nehmen die Ödeme dauernd zu, erstrecken sich auch auf den Rücken und den ganzen Körper, Arme und Beine können nicht mehr spontan bewegt werden.

Im Urin tritt etwas Eiweiß auf, im Sediment Leukoeyten und Cylinder. In den nächsten Wochen nehmen die Ödeme immer noch zu, es entsteht Kieferklemme, die Temperatur geht wieder unter 37°. Unter den Erscheinungen der Herzinsuffizienz tritt am 20. Oktober 1915 der Tod ein.

Sektion Nr. 885/15. 1,56 m lang, 53,7 kg schwere Frau. Überall am Körper bestehend sehr starke Ödeme, die dadurch bemerkenswert sind, daß sich die Haut auffallend prall anfühlt. Die Körpermuskulatur namentlich an der Brust ist sehr blaß, von graugelb-bräunlicher Farbe, vielfach, besonders im Gebiet der Deltoidei und Intercostales direkt von fischfleischähnlichem Aussehen, vielfach durchsetzt von zahlreichen kleineren und größeren bräunlichen Blutungen. An der Synovia der Kniegelenke finden sich leichte Usuren und stellenweise sulzige Verdickungen. In der Brusthöhle 600, in den Pleurahöhlen je etwa 50 cem seröser Flüssigkeit. Herzklappen glatt und zart, Muskulatur blaß, sonst ohne besondere Veränderungen; Lungenödem; bronchopneumonische Herde im rechten Unterlappen. Tracheitis. Bronchitis. Milz vergrößert (15 : 9 : 4,5), morsch, schmutzig-bräunlich, Zeichnung undeutlich. Mesenterialdrüsen leicht geschwollen. Leichte Fettleber, geringe Enteritis, übrige Bauchorgane ebenso wie das Zentralnervensystem ohne Besonderheiten.

Zur mikroskopischen Untersuchung werden verschiedene Stückchen der Brust-, Rumpf- und Extremitätenmuskulatur entnommen und mit verschiedenen Methoden untersucht: Gefrierschnitt, Färbung mit Sudan, Färbung des in Paraffin eingebetteten Materials mit Haematoxylin-Eosin, mit der Elasticamethode Weigerts, nach van Gieson und den Bakterienschnittfärbungen von Gram und Unna.

Die Muskelbündel zeigen teils Verfettung, teils wachsartige Degeneration, anderswo sind die Fasern stark verschmälert, atrophisch,

¹⁾ Als Ursache der Blutdrucksteigerung sind wohl die nachher zu schildernden Gefäßveränderungen anzusprechen.

anderswo wieder erscheinen die Sarkolemmschläuche durch Zerfall ihres Inhalts wie ausgespült (Abb. 1), die Muskelkerne sind vielfach vermehrt. Sowohl die Muskelbündel im ganzen, wie die einzelnen Fibrillen sind durch Ödem auseinandergedrängt; stellenweise bemerkt

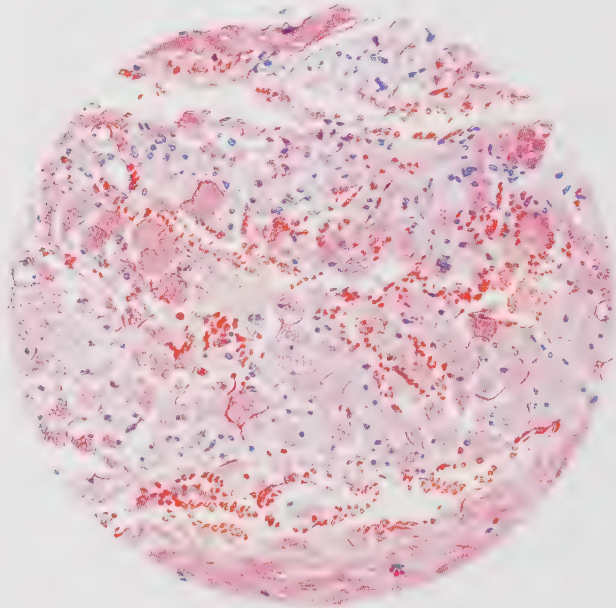


Abb. 1.

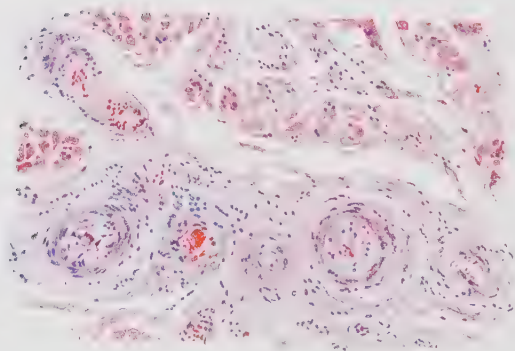


Abb. 2.

man kleine Hämorrhagien, sie finden sich vielfach am Rande der Bündel unter dem Perimysium, anderswo zwischen den Fibrillen, sie sind offenbar durchweg durch Rupturen von Capillaren und Präcapillaren entstanden, die man an manchen Stellen in Form einer

Wandnekrose, durch die rote Blutkörperchen durchtreten, direkt beobachten kann.

Auffallend sind Veränderungen an zahlreichen kleinen Arterien. Es findet sich hier vielfach eine ausgesprochene Endarteriitis, die zu einer beträchtlichen Verengerung des Lumens führt (Abb. 2).

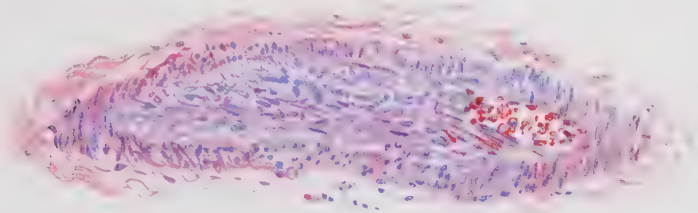


Abb. 3.

Die beiden anderen Gefäßhäute können ganz frei bleiben (Abb. 3). An manchen Stellen sind die an sich in ihren Häuten selbst unveränderten Gefäße von dichten, aus Lymphocyten bestehenden Zellmänteln umgeben, anderswo finden sich in der weiteren Umgebung der Gefäße lymphocytäre Infiltrate.

An wieder anderen Arterien sieht man an der endarteriitisch veränderten Intima regressive Metamorphosen (Abb. 4): die gewucherten Intimalagen verwandeln sich mehr und mehr und zwar zunächst in den der Media benachbarten Schichten in ein mit Hämatoxylin-Eosin schmutzig-bläulich

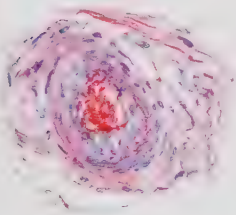


Abb. 4.

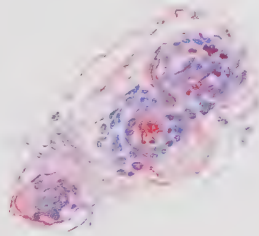


Abb. 5.



Abb. 6.

sich färbendes Gewebe, das sich in seinem Aussehen in nichts von einer gallertigen Metamorphose unterscheidet. Diese regressiven Prozesse greifen auf die Media über und können allmählich zu einer völligen Nekrotisierung der Gefäßwand führen (Abb. 4, 5, 6). Stellenweise finden sich in der verdickten Gefäßwand auch Verfettungen. Der Gefäßprozeß beginnt also in der Intima und greift von da auf die anderen Gefäßhäute über.

An den Nerven finden sich hier und da kleine Degenerationsherden im Sinne der schleimigen Degeneration.

Ödem, Blutungen, Infiltrate und Gefäßveränderungen der beschriebenen Art finden sich auch an der Haut in Subcutis und Cutis, aber entschieden in geringerem Maße wie in der Muskulatur. Man hat den Eindruck, daß der Prozeß allmählich von der Muskulatur nach der Haut übergreifen hat. Dicht unter der Epidermis in Breite einer Schicht, die das Einfache bis Doppelte der Epidermis mißt, findet sich eine auffallende Homogenisierung des Gewebes (Abb. 7). Die Bündel der Cutis sind hier zu einer gleichmäßig gefärbten homogenen Schicht zusammengefloßen, die Papillarkörper mehr weniger verstrichen, es findet sich in dieser homogenisierten Partie spärliches Pigment, die Veränderung ist nicht überall in gleicher Weise ausgebildet. Ich halte es für am nächstliegenden, hier an eine Druckwirkung an der enorm gespannten Haut zu denken. Mikroorganismen irgendwelcher Art ließen sich nirgends nachweisen. ✓

Die mikroskopische Untersuchung der inneren Organe, speziell des Herzens, der Nieren und der Leber ergab keinen nennenswerten Befund.

Der Fall gleicht, wie aus der Beschreibung hervorgeht, in allen wesentlichen Punkten — von den nachher gesondert zu besprechenden Gefäßveränderungen abgesehen — durchaus denen, die ursprünglich von Wagner, Unverricht und Hepp als neue, eigenartige Muskelkrankung beschrieben sind und deckt sich mit der Charakteristik, die Lorenz in seiner zusammenfassenden Schilderung von den typischen Fällen dieser Polymyositis resp. Dermatomyositis gibt. Es wären bei dieser Schilderung folgende hauptsächlich Züge zu nennen: Prodromales Unwohlsein in Verbindung mit rheumatischen Schmerzen, Steifigkeit in allen Gliedern, Fieber in wechselnder Stärke, auffallend festes, pralles, starres Ödem, das zuerst im Gesicht auftritt und die Extremitäten monströs verunstalten kann. Profuse Schweiße. Sprungweise oder kontinuierliche Ausbreitung der primär in den Muskeln sich abspielenden Krankheit mit evtl. Beteiligung der Pharynx- und Kehlkopfmuskulatur. Milztumor. Auffallende Blässe der Muskulatur (kaninchenfleischähnlich, Hepp).

Mikroskopisch: Interstitielle zellige Infiltrationen und Zellwucherungen neben degenerativen Prozessen der Muskelfasern. Abwesenheit von Mikroorganismen (auch Gregarinen, an die L. Pfeiffer und Unverricht dachten, haben sich nicht nachweisen lassen).

Es scheint mir nun nicht angängig, dieses eigenartige Krankheitsbild als Teilerscheinung eines septischen Prozesses aufzufassen, wie dies A. Fränkel und nach ihm Buß, Mayesima u. a. auf Grund von Befunden getan haben, die zwar der eben charakterisierten

Polymyositis ähneln, aber keineswegs mit ihr identifiziert werden können.

A. Fränkel meint zwar, der erste der von ihm mitgeteilten Fälle decke sich völlig mit der Unverrichtschen Schilderung, man braucht aber nur die Beschreibung der Muskelveränderungen bei beiden Autoren zu vergleichen, um zu sehen, daß dies nicht zutrifft. Fränkel schildert die Muskulatur als schmutzig-graurot succulent, schlaff, auf Druck trübe graurote Flüssigkeit entleerend, andere Stellen werden als matsch bezeichnet, während Unverricht die Muskulatur als mürbe, brüchig,

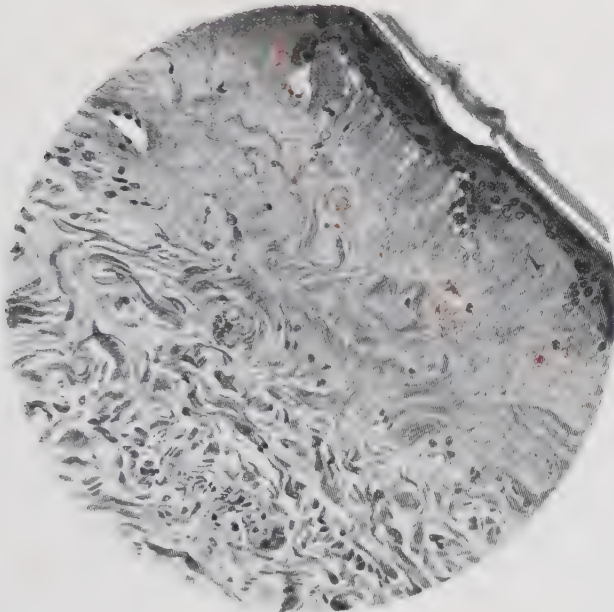


Abb. 7.

glanzlos beschrieben hat. Es handelt sich bei den von Fränkel beschriebenen Muskelveränderungen, wie aus seiner ganzen Beschreibung hervorgeht, einfach um ein bakteriell (durch Streptokokken) bedingtes Ödem mit eitriger Myositis, und ich stimme vollkommen mit Strümpell, Lorenz, Sick und Edenhuizen überein, wenn diese Autoren dafür eintreten, daß man die eigenartige hier in Rede stehende Muskel-erkrankung prinzipiell von den septischen Muskelaaffektionen, wie sie A. Fränkel, Mayesima u. a. beschrieben haben, trennen muß. Die Streptokokken, die Fränkel, die Staphylokokken, die Bauer und Mayesima nachgewiesen haben, können, wie Lorenz schon mit Recht hervorhob, mit der echten, nichteitrigen Polymyositis nicht in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden.

Weiterhin fragt es sich nun, ob und inwieweit es berechtigt ist, bei den übrigbleibenden Fällen von echter, d. h. nicht eitriger Polymyositis eine genauere Klassifizierung vorzunehmen. Unverricht, der die Erkrankung zunächst als Polymyositis acuta progressiva bezeichnete, hat später wegen der Mitbeteiligung der Haut vorgeschlagen von Dermatomyositis zu reden. Lorenz hat nun die Dermatomyositis, also die mit Hautaffektionen einhergehenden Fälle, als besondere Form von der Polymyositis haemorrhagica getrennt. Ich glaube nicht, daß eine derartige Trennung berechtigt ist. Sowohl die Beteiligung der Haut, wie das Auftreten der Blutungen ist m. E. etwas mehr Nebensächliches, Sekundäres, das mit dem Kern der Sache nichts zu tun hat.

Lewin und Lewy haben denn auch die Bezeichnung Dermatomyositis zurückgewiesen, weil sie nicht charakteristisch genug sei. Jedenfalls geht aus den Zusammenstellungen von Lewy und Lorenz hervor, daß die Hautaffektion weder konstant, noch einheitlich in der Form ihres Auftretens ist. Sie wird als Erythem (Wagner, Potain, Köster), rote konfluierende Flecken, (Hepp, Löwenfeld, Lewy), urticariaähnlicher Ausschlag (Unverricht, Hepp, Fuckel), Exanthem, ähnlich dem Erythema nodosum (Senator), erysipelartiges Exanthem (Wagner, Strümpell, Senator), Ekzem (Köster, mein oben mitgeteilter Fall), Urticaria, Herpes (Hepp) beschrieben, Lewy erwähnt außerdem Roseola und Purpura, mitunter fehlt jede Hautveränderung. Unter den 4 an sich gleichartigen Fällen, die Lewy selbst gesehen hat, war sie nur einmal vorhanden. Wie oben schon erwähnt, habe ich aus meiner eigenen Beobachtung die Überzeugung gewonnen, daß es sich bei den Hautveränderungen um etwas Sekundäres handelt, daß sich der Prozeß zuerst und vorwiegend in Muskulatur und Subcutis abspielt und von hier auf die Haut übergreift, resp. übergreifen kann. Offenbar tut er das nicht immer, es erklären sich so die gelegentlich fehlenden Hautveränderungen und es ergibt sich daraus, daß ich denjenigen Autoren beipflichten muß, die den Hautveränderungen keine ausschlaggebende Bedeutung in der Pathogenese und Symptomatologie der Polymyositis zusprechen und daß ich demgemäß die von Lorenz angenommene Trennung in Dermatomyositis und Polymyositis haemorrhagica ablehnen muß. Auch die Blutungen sind in ihrem Auftreten so wechselnd, daß man sie nicht als Kriterium zur Unterscheidung zweier Formen heranziehen kann.

Dagegen halte ich es für berechtigt, mit Strümpell eine primäre und sekundäre Polymyositis zu unterscheiden. Strümpell hat, wie oben schon erwähnt, zunächst ganz allgemein die Möglichkeit erwogen, daß sich in gewissem Gegensatz zu den ätiologisch völlig

dunklen Fällen (Lorenz) von nichteitriger Polymyositis, die als primäre (oder genuine) zu bezeichnen wären, die Erkrankung sich auch sekundär im Anschluß an Infektionskrankheiten entwickeln könne: in der Tat ist nun im Laufe der Zeit eine Infektionskrankheit immer mehr hervorgetreten, die hier mit großer Wahrscheinlichkeit angelastet werden muß, das ist die *Polyarthritus rheumatica*. Es ist hier an die Veröffentlichungen von Leube, Laquer, Herz, Risse, Edenhuisen u. a. zu erinnern, die mehr oder weniger bestimmt die Meinung verfochten haben, daß es sich bei den von ihnen gesehenen Fällen von Polymyositis um eine Teilerscheinung resp. Erscheinungsform der Polyarthritus handelt. Herz meint, daß beide Erkrankungen möglicherweise nur verschiedene Lokalisationen eines und desselben Virus sind.

Ich teile die Meinung der Autoren, daß zwischen Polyarthritus und Polymyositis ursächliche Beziehungen bestehen und hoffe diese Anschauung heute auf eine solidere Basis stellen zu können, als dies bisher möglich war.

Wie aus der mikroskopischen Beschreibung meines Falles hervorgeht, unterscheidet er sich — so sehr er im großen und ganzen den Befunden von Wagner, Unverricht, Hepp, Strümpell u. a. gleicht — von diesen älteren Fällen durch das Vorhandensein sehr auffälliger Gefäßveränderungen, von denen bei den erwähnten Fällen nicht die Rede ist: bei Hepp und Wagner wird sogar das Nichtvorhandensein von Gefäßveränderungen ausdrücklich hervorgehoben. Diese Gefäßveränderungen bezügl. deren Charakter ich, um mich nicht wiederholen zu müssen, auf das früher Gesagte verweise, gleichen in auffälliger Weise denen, die ich bei der von mir als maligne Nephrosklerose bezeichneten Affektion in den Arterien der Niere gefunden habe.

Es handelt sich bei diesen Gefäßveränderungen, soweit sie von der gewöhnlichen Arteriosklerose abweichen, um eine zur Gefäßwandnekrose führende Arteriitis resp. Arteriolitis; als Ursache für diese zur malignen Nephrosklerose führende nekrotisierende Arteriolitis der Nierengefäße habe ich bis jetzt mit größerer Wahrscheinlichkeit nur die Bleivergiftung und die Lues anschuldigen können, und es fragt sich nun, ob evtl. auch das Virus des Gelenkrheumatismus als ursächliches Moment hier in Frage kommt. Ich habe, um der Lösung dieser Frage näher zu kommen, die Fälle von maligner Nierensklerose, über die ich Notizen besitze, auf ihre Ätiologie durchgesehen und dabei in der Tat 5 Fälle gefunden, in deren Ätiologie der Gelenkrheumatismus eine Rolle spielt, das würde ja an sich noch nicht viel beweisen, wichtiger erscheint mir, daß in 2 Fällen (Fall 44 in der mit Volhard herausgegebenen Monographie und Fall 54 in einer Arbeit in Virch. Arch. Bd. 226) die Nierenaffektion sich direkt an den Gelenkrheumatismus

angeschlossen hat. Ich bin aus diesem und aus später zu erörternden Gründen in der Tat der Meinung, daß sich nicht nur unter dem Einfluß von Lues und Bleivergiftung, sondern auch im Anschluß an den Gelenkrheumatismus eine alterative Entzündung an den Arteriolen eine zur Nekrose führende Arteriolitis entwickeln kann.

Man wird mir nun allerdings entgegenhalten, daß die für den Gelenkrheumatismus charakteristische histologische Veränderung die Entwicklung der bekannten im adventitiellen Gewebe gelegenen Aschoffschen Knötchen sei und daß, um die Veränderungen als rheumatisch zu kennzeichnen, das Auftreten dieser Knötchen gefordert werden müsse. Ich glaube aber, man kann durchaus mit der Möglichkeit rechnen, daß außer der spezifischen rheumatischen Erkrankung, die in Form der adventitiellen und periadventitiellen Knötchenbildung in Erscheinung tritt, bei der Polyarthrititis auch eine unspezifische Veränderung vorkommt, die in der Gefäßwand selbst in Form einer nekrotisierenden Arteriolitis in Erscheinung tritt, die sonst auch bei Lues und Bleivergiftung beobachtet wird und die etwas an die, wie es scheint gleichfalls nicht einheitlich bedingten, ätiologisch ungeklärten Veränderungen bei der Periarteriitis nodosa erinnert. Man könnte daran denken, daß die Knötchen unter dem Einfluß des unbekannten Polyarthrititisvirus selbst, die anderen Veränderungen unter dem Einfluß von Toxinen, die mit diesem Virus in irgendeinem ursächlichen Zusammenhang stehen, zustandekämen, man könnte auch an Modifikationen dieser Toxine denken; solange wir aber den Erreger der Polyarthrititis nicht kennen und nicht mit ihm experimentieren können, hat es keinen großen Zweck, sich hier in Hypothesen einzulassen, und ich begnüge mich damit, auf die Möglichkeit hinzuweisen, daß auch der Gelenkrheumatismus zu den Erkrankungen gehört, unter deren Einfluß es zu nekrotisierenden Entzündungen in der Wand der kleinen Gefäße kommen kann. Ich kann zur Stütze dieser Annahme noch geltend machen, daß ich gelegentlich im Herzen von Rheumatikern, wo die typischen rheumatischen Knötchen in großer Zahl vorhanden waren, auch in der Gefäßwand selbst hier und da eine nekrotisierende Arteriitis gefunden habe, die etwas an die hier geschilderten Gefäßveränderungen erinnerte. Auch Aschoff hat übrigens darauf hingewiesen, daß bei der rheumatischen periarteriellen Entzündung starke Mediazerstörungen vorkommen.

Weshalb freilich dieser in der Gefäßwand sich abspielende Prozeß eine so verschiedene Lokalisation, bald in der Muskulatur, bald im Herzen, bald in der Niere zeigt — es ist in diesem Zusammenhang auch an die Möglichkeit verschiedener Lokalisation bei den rheumatischen Knötchen: Herz einerseits, Sehnenscheiden, Fascien (Rheumatismus

nodosus) andererseits zu erinnern, — das ist einstweilen noch völlig dunkel.

Bei den Mitteilungen von Leube, Laquer, Herz, Risse, Edenhuizen, die, wie bereits erwähnt, schon früher an Beziehungen zwischen dem Gelenkrheumatismus und der nichteitrigen Polymyositis gedacht haben, hat keine Sektion der fraglichen Fälle stattgefunden, und eine genaue histologische Untersuchung der Muskulatur mit ihren Gefäßen ist infolgedessen nicht möglich gewesen.

Dagegen erinnert in vieler Beziehung ein von Rosenblath mitgeteilter Fall an den meinigen. Es bestand auch dort zunächst ein Gelenkrheumatismus, es entwickelte sich dann eine typische Dermatomyositis, und bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich schwere, mit Nekrotisierung einhergehende entzündliche Veränderungen an den kleinen Arterien.

Rosenblath und alle späteren Autoren, die sich mit seiner Veröffentlichung beschäftigten, haben allerdings seinen Fall zur Periarteriitis nodosa gerechnet, und wir müssen uns jetzt noch mit den eben schon kurz gestreiften Beziehungen unseres Falles zu dieser eigentümlichen Gefäßveränderung befassen und uns die Frage vorlegen, ob man ihn nicht ohne weiteres dieser Erkrankung zurechnen soll. Außerordentlich häufig finden sich ja bei der Periarteriitis nodosa schwere Muskelveränderungen (s. die ältere und neuere Kasuistik; ausführliche Zusammenstellung der älteren Fälle bei Schreiber, der neueren bei Gruber) und vor allem möchte ich hier an einen von Damsch und Beitzke mitgeteilten, in der Literatur (s. Gruber) ebenfalls zur Periarteriitis nodosa gerechneten Fall erinnern, der offenbar mit dem meinigen, namentlich auch was die Pathogenese der Gefäßveränderungen (vorwiegende Affektion der Intima) anlangt, ziemlich identisch war. Strümpell schreibt demgemäß in seinem Lehrbuch am Schluß des Kapitels über Polymyositis:

„In Kürze mag hier noch darauf hingewiesen werden, daß ein der Polymyositis recht ähnliches Krankheitsbild zuweilen auch durch eine eigentümliche, zuerst von Kußmaul und Maier beschriebene, aber noch sehr wenig bekannte Erkrankung der kleinen Arterien (Periarteriitis nodosa) hervorgerufen werden kann. Sind die kleineren Muskelarterien befallen (Entzündung der Gefäßwand, Thrombenbildung u. dgl.), so kommt es in den Muskelfasern zu degenerativen Veränderungen und damit zu Anschwellungen, Schmerzen und Funktionsstörungen der Muskeln, daneben bestehen meist schwere Allgemeinsymptome: Fieber, Anämie, Nephritis, heftige Leibscherzen usw.“.

Vergleicht man die Gefäßveränderungen, wie ich sie oben geschildert habe, mit den typischen Fällen von Periarteriitis nodosa, so erscheinen die Unterschiede doch so erheblich, daß die Anwendung der Be-

zeichnung „Periarteriitis nodosa“ für meinen Fall unangebracht erscheint.

Man kann hier nicht sagen, daß es sich vorwiegend um einen periarteriitischen Prozeß handelt, ich habe bei meiner Schilderung vielmehr ausdrücklich darauf hingewiesen — und die beigegebenen Abbildungen beweisen es —, daß die Veränderungen hier fraglos von der Intima ihren Ausgang nehmen; ebensowenig lassen sich die Veränderungen als „knötchenförmige“ bezeichnen; speziell ist auch makroskopisch nirgends auch nur die geringste Knötchenbildung entdeckt worden, dabei ist es aber doch sicher gerade das makroskopisch sichtbare Auftreten der Knötchen gewesen, das ursprünglich zur Wahl des Ausdrucks „Periarteriitis nodosa“ geführt hat. Andererseits ist die Ähnlichkeit der in meinem Fall beobachteten Gefäßveränderungen mit manchen der von den Autoren zur Periarteriitis nodosa gerechneten Fälle (Damsch und Beitzke u. a.) unverkennbar und ich bin durchaus dafür, diesem Umstand in irgendeiner Weise Rechnung zu tragen.

Ich möchte deshalb vorschlagen, die Fälle, die man als typische und die, die man als atypische Fälle von Periarteriitis aufgefaßt hat, unter der Bezeichnung: nekrotisierende Arteriitis resp. Arteriolitis zusammenzufassen und im Rahmen dieser allgemeinen Bezeichnung den Ausdruck „Periarteriitis nodosa“ nur für Fälle zu reservieren, auf die man die von Kußmaul und Maier gegebene Charakterisierung: knötchenförmiges Auftreten, periarteriitische Lokalisation des Prozesses anwenden kann. Die Periarteriitis nodosa wäre demnach eine besondere Erscheinungsform der — nicht einheitlich bedingten — nekrotisierenden Arteriitis¹⁾. Als Ursache dieser nekrotisierenden Arteriitis an sich kämen in Frage: Lues, Blei, Streptococcus viridans Sepsis, Tuberkulose, Gelenkrheumatismus und ganz zweifellos auch noch andere Noxen, die uns einstweilen unbekannt sind.

Es ist ein immer noch nicht beigelegter Streit unter den Autoren, von welcher Gefäßhaut die Periarteriitis nodosa ihren Ausgang nimmt. Während manche Untersucher, wie Weichselbaum, Eppinger u. a. die Intima als Ausgangspunkt bezeichnen (die auch bei der von mir beschriebenen Gefäßveränderung zweifellos als primäre Lokalisation in Frage kommt), suchen sie Mönckeberg, Benda u. a. in der Media. Kußmaul-Maier und zahlreiche andere Autoren in der Adventitia und Verse, J. E. Schmidt und Gruber endlich im Grenzgebiet von Adventitia und Media (s. die diesbez. zusammenfassende Schilderung von Gruber). Es sind nun unter den Autoren, von denen diese Angaben

¹⁾ Die Arbeit von Spiro (Virchows Archiv 221), die während der Drucklegung vorliegender Abhandlung erschien und in der bez. der „Periarteriitis nodosa“ ein grundsätzlich ähnlicher Standpunkt wie hier vertreten wird, konnte leider nicht mehr berücksichtigt werden.

stammen, so viele zuverlässige Beobachter, daß man wohl mit Bestimmtheit annehmen kann, daß sie bei den von ihnen selbst gesehenen Fällen hinreichend gute Gründe gehabt haben, um den histopathogenetischen Zusammenhang in der von ihnen vertretenen Weise zu deuten, und ich glaube, wir tun besser, statt uns darüber zu streiten, ob die Periarteriitis nodosa von der Intima, Media oder Adventitia ausgeht, uns mit der Tatsache abzufinden, daß es eine alterative, zur Gefäßwandnekrose führende Arteriitis resp. Arteriolitis gibt, die sowohl von der Intima, wie von der Media, wie von der Adventitia ihren Ausgang nehmen kann. Nach dem Gewinn dieser Erkenntnis scheint mir der Streit über den Ausgangspunkt des Prozesses innerhalb der Gefäßwand müßig und eine Auffassung des Problems in dem eben von mir gegebenen Sinne zulässig. Es erübrigt sich damit auch die Frage, ob wir den von mir mitgeteilten Fall zur Periarteriitis nodosa rechnen sollen oder nicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden kurzen Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen. Es gibt eine — zuerst von Wagner, Unverricht und Hepp beschriebene — eigenartige, in Form einer alternativen Entzündung auftretende Muskelerkrankung, die am zweckmäßigsten als nichteitrige Polymyositis bezeichnet wird und als solche prinzipiell von der eitrigen oder — da es bei diesen Formen manchmal nicht zu richtiger Absceßbildung kommt — besser septischen Myositis resp. Polymyositis getrennt werden muß.

Bei der nichteitrigen Polymyositis müssen wir eine primäre, „genuine“ Form mit unklarer Ätiologie ohne Gefäßveränderungen, und eine sekundäre, die sich im Anschluß an Gefäßveränderungen entwickelt, unterscheiden.

Diese — ätiologisch offenbar verschieden bedingten — Gefäßveränderungen zeigen verschiedene Verwandtschaft mit der — ätiologisch gleichfalls nicht einheitlichen — Periarteriitis nodosa. Sie lassen sich unter der allgemeinen Bezeichnung „nekrotisierende Arteriitis resp. Arteriolitis“ mit den Fällen alternativer Gefäßwandentzündung zusammenfassen, auf die nach Form und Lokalisation des Prozesses die Bezeichnung Periarteriitis nodosa zutrifft. Eine der Ursache für diese nekrotisierende Arteriitis resp. Arteriolitis ist der Gelenkrheumatismus.

Literatur.

Aschoff, Verhandl. der Deutsch. Patholog. Gesellsch. Stuttgart 1906. — Bauer, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **66**. — Buß, Deutsch. med. Wochenschrift 1894, Nr. 41. — Damsch u. Beitzke, Festschrift f. Orth, Berlin 1903, zit. nach Gruber. — Edenhuizen, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **87**. — A. Fränkel, Deutsch. med. Wochenschrift 1894, Nr. 9, 10, 11. — Gruber,

Centralblatt f. Herzkrankheiten 1917, Heft 5—9, s. dort weitere Literatur. — Hepp, Berl. klin. Wochenschrift 1887, Nr. 17, 18. — Herz, Deutsche med. Wochenschrift 1894, Nr. 41. — Laquer, Deutsche med. Wochenschrift 1896, Nr. 28. — Leube, Deutsche med. Wochenschrift 1894, Nr. 1. — Lewin, Deutsche med. Wochenschrift 1894, S. 256. — Lewy, Berl. klin. Wochenschrift 1893, Nr. 18, 19, 20. — Derselbe, Deutsche med. Wochenschrift 1894, S. 257. — Lorenz, Nothnagels Handbuch, Wien 1904 bei A. Hölder, s. dort weitere Literatur. — Löwenfeld, Münch. med. Wochenschrift 1890, Nr. 31/32. — Mayesima, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie **104**. — Risse, Deutsche med. Wochenschrift 1897, Nr. 15. — Rosenblath, Zeitschr. f. klin. Medizin **33**. — Sick, Münch. med. Wochenschrift 1905, Nr. 23, 24. — Strümpell, Zeitschr. f. Nervenheilkunde **1**. — Derselbe, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten. 13. Auflage, Leipzig bei F. C. W. Vogel. — Unverricht, Zeitschr. f. klin. Medizin **12**. — Derselbe, Deutsch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 2. — E. Wagner, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin **40**. — Waetzold, Zeitschr. f. klin. Medizin **22**.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Heidelberg [Direktor: Prof. Dr. Bettmann].)

Die Histopathologie polymorpher exsudativer Dermatosen in ihrer Beziehung zur speziellen Ätiologie*).

Von
Priv.-Doz. Dr. Oscar Gans,
Assistent der Klinik.

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung (S. 17).

A. Metastatische Dermatosen (S. 28).

I. Staphylogene metastatische Dermatosen (S. 28).

Kasuistik (S. 29).

Klinische Zusammenfassung (S. 43).

Alter und Geschlecht der Kranken (S. 45), kurze klinische Übersicht (S. 46), Auftreten des Exanthems auf der Haut (S. 47), weiterer Verlauf des Exanthems (S. 49), Ausgang der Erkrankung und Prognose (S. 51), bakteriologische Untersuchung (S. 51), pathologische Anatomie (S. 53).

Histologische Zusammenfassung (S. 53).

Pathogenese (S. 58).

Anhang S. (62).

Zusammenfassende Übersicht (S. 64).

II. Streptogene metastatische Dermatosen (S. 65).

Kasuistik (S. 67).

Klinische Zusammenfassung (S. 82).

Alter und Geschlecht der Kranken (S. 82), kurze klinische Übersicht (S. 83), Auftreten des Exanthems auf der Haut (S. 84), weiterer Verlauf des Exanthems (S. 86), Ausgang der Erkrankung und Prognose (S. 88), bakteriologische Untersuchung (S. 88), pathologische Anatomie (S. 89).

Histologische Zusammenfassung (S. 90).

Pathogenese (S. 98).

Zusammenfassende Übersicht (S. 101).

III. Differentialdiagnostische Erwägungen (S. 102).

B. Polymorphe exsudative Erytheme (S. 104).

Einleitung (S. 104).

I. Erythema exsudativum multiforme (S. 107).

Kasuistik (S. 107).

Zusammenfassende Übersicht (S. 115).

Pathogenese (S. 118).

*) Vorstehende Arbeit ist seit Juli 1919 abgeschlossen und seit Oktober 1919 im Druck. Später erschienene Arbeiten konnten daher nicht mehr berücksichtigt werden.

II. Erythema nodosum (S. 119).

Kasuistik (S. 120).

Zusammenfassende Übersicht (S. 123).

Pathogenese (S. 124).

C. Schlußbetrachtung (S. 125).

Schlußsätze (S. 132).

Literaturverzeichnis (S. 134).

Vorwort.

Die metastatischen Dermatosen bei akuten Allgemeininfektionen sind in ihrer Ätiologie und Pathogenese lange Zeit verkannt worden. Mit der Zunahme sichtlich hämatogener Bakterienbefunde bei den einzelnen Dermatosen wurde jedoch den dadurch bedingten Veränderungen allmählich größere Aufmerksamkeit geschenkt. In erster Linie fanden die Erreger in ihren Beziehungen zu den Blutgefäßen, dann aber auch zu dem perivaskulären Gewebe und schließlich — namentlich von seiten der Dermatologen — die Veränderungen in Epidermis und Kutis eine besondere Beachtung. Es darf jedoch nicht verkannt werden, daß das Hauptverdienst für die Förderung dieses Gebietes den Pathologen zufällt. Insbesondere haben die Arbeiten Fingers unter Weichselbaums Leitung und Eugen Fraenkels anregend und befruchtend gewirkt.

Im Gegensatz hierzu steht die geringe Beachtung, die dieses Kapitel in den Lehrbüchern der Dermatologie gefunden hat und findet. Daher besteht heute noch Fraenkels Feststellung zu Recht: „daß es an einer umfassenden Darstellung dieser klinisch wie pathologisch-anatomisch gleich interessanten Verhältnisse in den Lehrbüchern der Dermatologie mangelt“. Da ich selbst Gelegenheit hatte, mehrere einschlägige Fälle zu beobachten, fühlte ich mich veranlaßt, unter Zugrundelegung der bis jetzt bekannt gewordenen Befunde und meiner eigenen Erfahrungen die Ausfüllung dieser Lücke zu versuchen. Wenn ich mich dabei zunächst auf die durch Staphylokokken und Streptokokken bedingten metastatischen Dermatosen beschränke, so liegt die Ursache einmal darin, daß diesen gegenüber die durch andere Entzündungserreger zustande gekommenen Hautmetastasen entschieden in den Hintergrund treten und zum andern gerade diese beiden Dermatosen in ihren Beziehungen und Gegensätzen ein wohl charakterisierbares in sich abgeschlossenes Krankheitsbild bieten. —

Im Verfolg meiner Arbeit wurde ich immer mehr darauf hingewiesen, daß vornehmlich die Veränderungen am und in nächster Nähe des Gefäßapparates die Grundlage für das Verständnis der Pathogenese bilden. Verstärkt wurde ich in dieser Vorstellung noch durch die Tatsache, daß auch bei anderen polymorphen exsudativen Dermatosen diese Veränderungen von grundlegender Bedeutung geworden sind, wie

dies besonders durch die Untersuchungen Fraenkels für die Fleckfieberroseole der Fall gewesen ist.

Ich sah mich daher veranlaßt, meine vergleichend anatomisch-histologische Untersuchung auf einige Erkrankungen auszudehnen, deren Klinik vielfach an die metastatischen Dermatosen erinnert, deren Ätiologie und Pathogenese jedoch noch vollkommen im Dunkeln liegt: in erster Linie auf das Erythema exsudativum multiforme und das Erythema nodosum.

Eine derartige Betrachtungsweise kann naturgemäß nur in einer Richtung aufklärend wirken; jedoch erschien mir eine einseitige Beleuchtung immer noch besser wie gar keine auf einem Gebiet, das dieser Aufklärung dringend bedarf.

Einleitung.

Die polymorphen exsudativen Dermatosen zählen zu den in vielfacher Hinsicht interessantesten Erkrankungsformen, die den Dermatologen beschäftigen. Schon aus der merkwürdigen Geschichte ihrer Bewertung, Erkennung und Einteilung in den verschiedenen Dezennien der Entwicklung der Dermatologie geht das zur Genüge hervor. Die letzten 25 Jahre haben insofern der Frage ihrer Klinik und Pathologie Aufklärung gebracht, als man heute wenigstens in der Lage ist, eine Hauptgruppe, die metastatischen Dermatosen, als ein in sich abgeschlossenes, genau charakterisierbares Krankheitsbild herauszuheben. Wenn auch die übrigen hierhergehörigen Dermatosen bezüglich ihrer Ätiologie und Pathogenese noch ein viel umstrittenes Gebiet darstellen, so ist doch ein gewisser Abschluß für diese Gruppe wenigstens damit erreicht. Ein geschichtlicher Rückblick über die ganze Frage ist möglich geworden und um so wünschenswerter als er, wie kaum bei einem anderen Krankheitsbilde — das Ekzem vielleicht ausgenommen — die historische Entwicklung der Dermatologie, ihre Um- und Irrwege im Laufe der Jahrzehnte getreulich widerspiegelt.

Rayer⁷⁷⁾, „der ausgezeichnete Kliniker und Vorläufer Ferdinand Hebras“ [Unna⁸⁹⁾], betrachtete die polymorphen Erytheme als rheumatische Fieber, die sich auf der Haut manifestieren, was nach unserer heutigen Ansicht ungefähr so viel bedeutet, als daß die polymorphen Erytheme vielfach einen infektiösen Erreger haben. Auf Grund eines selten klinischen Scharfblicks sehen wir hier die Heraushebung einer polymorphen Erythemform als infektiös bedingt, die erst über ein halbes Jahrhundert später mit den Mitteln moderner Forschung mikroskopisch und bakteriologisch nachgewiesen werden konnte. Einen Schritt weiter, wenn auch auf anderem Wege, ging Hebra³⁸⁾, indem er das Erythema exsudativum multiforme als klinisch besonders charakterisierte Krankheitsgruppe erkannte, wenn es auch ihm und

seinen Nachfolgern nicht möglich war, die Ätiologie und Pathogenese dieser Erythemgruppe zu klären. Man begnügte sich im übrigen mit der symptomatischen Klassifikation der Erytheme unter Berücksichtigung der Eigenheiten, die dem einen oder andern von ihnen nach der klinischen Beobachtung zuzukommen schienen.

So lagen die Dinge, als Landois und Eulenburg⁵³⁾ 1867 den Angioneurosen-Begriff in die allgemeine Medizin einführten. Sie wollten darunter Erkrankungen des zentralen oder des peripherischen vasomotorischen Nervensystems verstanden wissen, bei welchen je nach dem Organe, in welchem die Endverzweigungen der erkrankten Nerven verlaufen, und je nach dem Grade der Nervenerkrankung, verschiedene krankhafte Erscheinungen von seiten des Blutkreislaufs, der Ernährung und der Temperatur zur Beobachtung gelangten. Wenn es auch für viele der von beiden Autoren angeführten Prozesse an den notwendigen Beweisen für die Annahme einer angio-neurotischen Entstehung fehlte, so wurde doch gerade auf dem Gebiete der Hautkrankheiten diese Angioneurosen-Lehre sehr bald mit Begeisterung aufgegriffen und fand Anklang in den weitesten Kreisen. So merkwürdig uns heutzutage auch diese kritiklose Annahme einer für im Grunde genommen von der Dermatologie recht entfernt liegende Gebiete der inneren Medizin geschaffenen Theorie durch die damaligen Dermatologen vorkommen mag, man darf nicht vergessen, daß mit der rasch aufwärts strebenden Anatomie und Klinik der in Deutschland noch jungen Wissenschaft — 1840 hatte Fuchs²⁸⁾ das erste deutsche Lehrbuch über Hautkrankheiten geschrieben — die Klärung der Ätiologie und Pathogenese der Dermatosen nicht gleichen Schritt gehalten hatte. Daher mußte die von Landois und Eulenburg eingeführte Angioneurosen-Lehre in dem Wust der ungeklärten Fragestellungen wie eine erlösende „Arbeits-hypothese“ wirken. Allerdings darf nicht verschwiegen werden, daß bereits damals die neue Lehre auch kritische Be- und Verurteiler von seiten einzelner Kliniker sowohl als auch pathologischer Anatomen gefunden hat. Zunächst suchte man einmal vor allem den Erythem-begriff in dieser neuen, allerdings zunächst nur rein theoretischen Weise zu erklären.

Schon Köbner⁴⁹⁾ hatte 1869 in einem Falle von Erythema nodosum, den er bei einer Wöchnerin beobachtete, die Ansicht ausgesprochen, daß hier von den Uterin-Nerven aus die vasomotorischen Nerven der Haut reflektorisch gereizt werden, wobei zunächst starke Kontraktion der Hautgefäße, Cutis anserina und Schüttelfrost, sodann Relaxation der Gefäße mit sofortiger Hyperämie und bald darauffolgender verschiedene Grade einnehmender Exsudation bewirkt werde. Noch ernster als dieser Autor suchte Lewin⁶⁰⁾ das Wesen aller Erytheme in einer Erweiterung der Blutgefäße mit darauffolgender Exsudation zu erklären:

„Dieselben sind insgesamt Angioneurosen, welche von einer Alteration der den Gefäßtonus regulierenden Nerven erzeugt werden und können teils durch periphere, teils durch zentral gelegene Reize hervorgerufen werden. Auch jede Ursache, die fähig ist, eine Atonie der Vasomotoren hervorzurufen, sei sie mechanischer, chemischer oder selbst parasitärer Natur, kann Gefäßstörungen auslösen; so rufen die Erreger der Pocken, des Scharlachs, der Syphilis durch ihre Einwirkung auf die vasomotorischen Zentren das Exanthem hervor. Das polymorphe Erythem ist also vielleicht eine infektiöse Angioneurose.“

Es wurde jedoch hier niemals der richtige Weg der Untersuchung eingeschlagen, den vasomotorischen Ursprung der als Angioneurosen aufgefaßten Hautveränderungen zu beweisen, sondern im Gegenteil, man suchte — worauf insbesondere Török⁸⁶⁾ hingewiesen hat — indem man diesen angioneurotischen Ursprung als sichergestellt annahm, in den lokalen Veränderungen der Haut charakteristische Eigenschaften für den angioneurotischen Prozeß zu finden. Aus dem ursprünglich klinisch ätiologischen Begriff der Angioneurosen wurde nach und nach ein allgemein pathologischer resp. pathologisch-anatomischer. Auch Lewin beruft sich bei der Zuteilung des Erythema multiforme zu den Angioneurosen auf derartige pathologisch-anatomische, von ihm selbst festgestellte Veränderungen der Haut. Durch diese Befunde suchte Lewin eine Hypothese zu erklären, die von namhaften Klinikern gestützt wurde.

Demgegenüber fehlte es nicht, wie oben schon angedeutet, an exakten klinischen Untersuchungen, die auf die Unhaltbarkeit der Angioneurosenlehre für bestimmte Erythemformen immer wieder aufmerksam machten.

Von den einzelnen Beobachtern wurde auf den Zusammenhang mit Gelenkentzündungen, Endokarditis, Tuberkulose hingewiesen. V. Tantarri⁸⁴⁾ glaubt z. B., daß das Erythema nodosum durch die gleiche Ursache erzeugt werden könne wie die Peliosis rheumatica. Zuckholdt⁹⁶⁾ und Odier⁶⁹⁾ halten das Leiden für eine Affektion der Capillargefäße der Haut, deren primäre Ursache jedoch in einer Endokarditis gelegen sei (im Original nicht gesperrt). Die scharfe klinische Beobachtungsgabe, die diese Auffassung kundtut, verdient heute noch unsere volle Anerkennung.

Auch der pathologische Anatom ist wiederholt gegen die kritiklose Verwertung der Angioneurosenlehre für die Ätiologie der polymorphen exsudativen Dermatosen aufgetreten. v. Recklinghausen⁷⁹⁾ erwähnte schon 1883, daß bei Pyämien miliare Abscesse infolge Capillarembolien der Haut vorkommen. Doch scheint der Zusammenhang zwischen allgemeiner pathologischer Anatomie und Dermatologie zu jener Zeit noch recht locker gewesen zu sein; denn nur so ist es erklärlich,

daß eindeutige Beobachtungen, wie sie Cohnheim bereits 1877 in seiner allgemeinen Pathologie ausführlich anführt, etwa 15 Jahre später auch wieder auf dem Umwege über ein pathologisches Institut durch Finger unter Weichselbaums Leitung gewissermaßen neu entdeckt werden konnten. Da mir in der ganzen mir bekannt gewordenen dermatologischen Literatur über diese Frage, außer bei Jadassohn⁴²⁾ nirgends ein Hinweis auf diese für das Verständnis bestimmter exsudativer polymorpher Dermatosen entscheidende Angabe Cohnheims begegnet ist, erlaube ich mir, den in Betracht kommenden Abschnitt seines 1877 in Berlin erschienenen Lehrbuches wörtlich anzuführen. Er schreibt S. 315: „Bei der ulcerösen Endokarditis ist es wiederholt gelungen, inmitten einer Ekchymose der Haut eine Capillare zu entdecken, die durch einen Bakterienhaufen verstopft war. Hier ist mithin die Annahme gerechtfertigt, daß es die Einwirkung der Bakterienkolonie auf die betroffene Stelle der Capillarwand gewesen ist, wodurch die Blutung erzeugt wurde. Aber selbst dies zugestanden, ist uns auch hier der feinere Mechanismus der Blutung noch unbekannt. Wenn — was sehr wahrscheinlich ist — die direkte Einwirkung des Bakterienhaufens auf die Capillarwand eine nekrotisierende ist, so wäre es begreiflicherwise ebenso gut denkbar, daß während der sukzessiven Entwicklung der Nekrose die Wand für rote Blutkörperchen durchlässiger geworden ist, als daß sie wegen Verringerung der Kohäsion an einer oder mehreren Stellen nachgegeben hat“. Cohnheim weist noch kurz darauf hin, daß Klebs schon früher als Ursache der Blutextravasate bei Neugeborenen Bakterieneinwanderung und Embolie gefunden habe, ebenso Weigert.

Bei dieser Sachlage muß es immerhin wohlthuend berühren, daß wenigstens einzelne Dermatologen sich damals ihr klares Urteil bewahrt haben und auf diese engen Zusammenhänge zwischen akuten Allgemeininfektionen und Hauterscheinungen aufmerksam machten. Neumann weist z. B. 1879 in einem Beitrag zur Kenntnis der Ätiologie des Erythema nodosum⁶⁸⁾ darauf hin, daß dieses mit dem Erythema exsudativum multiforme nicht identisch ist. In Ablehnung dieser Ansicht, die von Köbner und Lewin verfochten wurde, und zur Unterstützung der Hebraschen Auffassung von der Natur dieser letzteren Dermatoase, führt er den Fall einer 45jährigen Frau an, die an Erythema nodosum der oberen und unteren Extremitäten litt. Es handelte sich um linsenhis talergroße, scharf umschriebene, dunkel gerötete, über das Niveau der Haut prominente Knoten und Knollen. Der Ausschlag hatte sich nach vorausgegangenen Frostanfällen entwickelt, welchen Fieber bis zu 40° folgte. Dabei reichliche eitrige Darmausscheidungen. Der Ausschlag und die Fieberanfälle steigerten sich nur dann an Intensität, wenn die Eiterausscheidung behindert war. Mit der Ausscheidung des

Eiters minderte sich der Hautausschlag und umgekehrt. Schließlich erfolgte Heilung durch systematisch fortgesetzte Darmspülungen. Neumann faßte dieses Erythema nodosum hier als Blut- und Lymphgefäßentzündung auf, wobei die Knotenbildung durch Resorption von Eiter bedingt sein konnte. In unsern heutigen Sprachgebrauch übersetzt würde er also diese Knotenbildung als toxisch oder mikrobiotisch bedingt ansehen, zumal er der Ansicht Bohns⁹⁾ beipflichtete, nach der die Knoten durch einen circumscripten hämorrhagischen Infarkt der Capillaren und feineren Hautarterien entstehen. Ja er weist sogar ausdrücklich darauf hin, daß diese Knoten vielfach als Symptome von Affektionen anderer Organe (Endokarditis, Pleuritis) und als Begleiter von Rheumatismus und Pyämie erscheinen, in welchen Fällen der Erkrankung eine ernstere Bedeutung zukomme.

Um so merkwürdiger erscheint das Eintreten Lewins (l. c.) für die angioneurotische Natur der polymorphen Erytheme, zumal wenn man bedenkt, daß derartige Embolien der Haut nach einem Zitate von Lewin von Sperling unter 300 infolge von Endokarditis Verstorbenen 4 mal gefunden wurden, und daher doch für diese Form der Erytheme die Annahme einer metastatischen Ätiologie sehr nahe lag.

Nichtsdestoweniger beherrschte in den kommenden Jahrzehnten die Theorie von der angioneurotischen Entstehung der Erytheme und polymorphen Dermatosen die Dermatologen und ihre Arbeiten. Auspitz⁴⁾ und selbst Unna⁸⁷⁾ führten ihre Untersuchungen nur mehr in dieser Richtung fort. Von diesem Wege konnte auch die Tatsache nicht abhalten, daß vereinzelt immer wieder auf die bakteritisch metastatische Entstehung gewisser Dermatosen hingewiesen wurde. Manche Autoren, so wie eben erwähnt, vor allem Neumann — der seinen ablehnenden Standpunkt gegenüber der Angioneurosenlehre stets kraftvoll vertreten hatte — ferner Oehme, Uffelmann (zit. nach Finger) nahmen einen Zusammenhang, insbesondere des Erythema nodosum mit Eiterretention an, ohne allerdings auf die Erklärung des Mechanismus der Entstehung näher einzugehen.

Auch die französische Schule hatte sich, mit Ausnahme Besniers³⁾, dessen großer Einfluß nicht verkannt werden darf, im allgemeinen gegenüber der Angioneurosentheorie Landois und Eulenburgs und insbesondere ihrer Anwendung auf die Dermatologie gegenüber ablehnend verhalten, wenn auch ihre, „diathèse arthritique“ (Bazin) ebensowenig begründet erscheint. Indessen hat es auch hier an einzelnen scharfen Beobachtern nicht gefehlt. Haushalter³⁵⁾ berichtet 1887, daß es eine große Reihe von Erythemen gibt, die mit Störungen oder Verletzungen des zentralen oder peripheren Nervensystems nichts zu tun haben, und die nicht Folgen oder Lokalisation einer bestimmten bekannten Infektionskrankheit sind. Diese Erytheme

gehen mit Prodromalerscheinungen einher, sie sind von Allgemeinsymptomen begleitet und ziehen oft eine lange Rekonvaleszenz nach sich. Die Pathogenese dieser, von Hebra unter die akuten nicht infektiösen exsudativen Dermatosen eingereihten Erytheme ist nach Haushalter ziemlich dunkel. Er glaubt nicht, daß für sie eine Pathogenese im Sinne der infektiösen Angioneurose Lewins bewiesen sei. In vielen Fällen scheint ihm die Hauteruption in Beziehung zu stehen zu den virulenten Erregern der Haut. In 2 Fällen dieser Erytheme gelang es Haushalter, aus dem durch Einstich in die Effloreszenzen gewonnenen Blut einen Streptokokkus zu kultivieren, der aber kein pyogener war. Desgleichen haben Simon und Legrain⁸⁰⁾ aus den tiefsten Cutisschichten zwei Kokkenformen dargestellt. Die genannten Autoren betrachteten auf Grund dieser gewiß nicht einwandfreien Untersuchungen das Erythem bereits als direkt bakteritische Krankheitsform. Demgegenüber hatten Le Gendre und Claisse³²⁾ in einem Falle von Erythema papulatum als Komplikation abscedierender Tonsillitis wohl in den Tonsillen, nicht aber im Blut des erkrankten Individuums Streptokokken nachgewiesen. Sie betrachteten daher das Erythem als toxisch angioneurotisches, durch Resorption von Toxinen aus dem lokalen Eiterherd erzeugt, ein Schluß, der bei dem Umstande, daß der Nachweis von Mikroorganismen im Blut schwierig ist und das Fehlen von Mikroorganismen in der Hautaffektion nicht erwiesen wurde, nicht gerechtfertigt erscheint.

Den Schwierigkeiten der Klassifikation suchte man in Frankreich einfach dadurch aus dem Wege zu gehen, daß man den Begriff des „Erythème par primitif“ bildete und darunter jedes Erythem verstanden wissen wollte, das nicht das Symptom einer genau festgestellten Allgemeininfektion ist, wie Cholera, Puerperalfieber, Gonorrhöe. Da diese polymorphen Erytheme ganz den Verlauf einer Allgemeinerkrankung haben, mußte man sie aber in die Gruppe der Infektionskrankheiten einreihen, und sie wurden daher von Marquet⁶²⁾ als „fièvre erythémateuse“ bezeichnet. Im Gegensatz hierzu erklärten deutsche oder unter deutschem Einfluß stehende Autoren wie z. B. Polotebnoff⁷⁵⁾, daß die Erytheme keine selbständigen Gruppen von Infektionskrankheiten bilden, sondern im Gegenteil eines der leichtesten, ganz unschuldigen Symptome der verschiedensten typischen und abortiven Formen von Infektionskrankheiten darstellen. Dieser Auffassung wurde jedoch bereits damals von Jadassohn⁴³⁾ energisch entgegengetreten. Gleich Polotebnoff hatte sich auch Brocq¹²⁾ direkt für die infektiöse Natur dieser Erytheme ausgesprochen, die er als abgeschlossene Gruppe „Erythèmes infectieuses“, „Dermatites infectieuses“ anführt.

Inzwischen hatten sich die Angaben über das Zusammenhängen von Hauterscheinungen mit akuten Allgemeininfektionen vermehrt und

ihre Pathogenese war genauer erforscht worden. C. Boeck⁸⁾ hatte das Auftreten von Erythemen nach Anginen und Tonsillarabscessen wiederholt beobachtet. Über multiforme Erytheme als Komplikation der Bleunorrhöe berichtete Finger²³⁾, Boinet¹⁹⁾ beobachtete 1890 einen Fall von Pyämie mit Pemphigus und fand im Bläscheninhalt Mikroorganismen, die er auch bei einigen Fällen im Blute nachweisen konnte. 1891 entdeckte Tizzoni⁸⁵⁾ bei Septicämie in dem Blaseninhalt, mit dem die Haut bedeckt war, Staphylokokken. Etienne und Specker²⁰⁾ fanden bei einer plötzlich eintretenden Septicämie bei einer Tuberkulösen Tumoren auf der Haut, welche nicht zur Vereiterung neigten. Ähnliche Tumoren, die aus kleinzelligen Bindegewebsinfiltraten bestanden, fanden sich in Myokard, Niere und Leber und aus allen diesen züchteten sie denselben unbekannten, dem Pneumokokkus ähnlichen Erreger in Reinkultur, den sie auch schon intra vitam im Blut gefunden hatten.

Das unbestreitbare Verdienst jedoch, auf das Vorkommen echt metastatischer Dermatosen zusammenfassend hingewiesen und sie genauer erforscht zu haben, gebührt Ernest Finger. Unter Weichselbaums Leitung veröffentlichte er 1892–93 einen Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie des Erythema multiforme und der Purpura, in welchem erstmalig sämtliche Methoden histologischer und bakteriologischer Forschung eingehend und exakt angewandt wurden. Es handelte sich bei Finger um eine ganz bestimmte Form des symptomatischen Erythema multiforme. Es war ja bekannt, daß zu verschiedenen Infektionskrankheiten Entzündung, insbesondere aber Eiterprozesse sich hinzugesellen und sie komplizieren. Über die Pathogenese dieser Dermatosen aber herrschte noch Unklarheit. Hier setzten die Untersuchungen Fingers aufklärend ein.

Er ging von der Auffassung aus, daß in allen Fällen, wo Erscheinungen an der Haut im Anschluß an oberflächliche oder tiefliegende Eiterungen sichtbar wurden, deren Ätiologie eine zweifache sein konnte. Man konnte zunächst an die Resorption toxischer Substanzen, Toxine aus dem Eiterherd in die Blutbahn denken, dann blieb die Dermatose immer noch eine toxische; man konnte aber auch zu der Ansicht gelangen, daß von jenen Eitererregern, die den primären Eiterherd hervorriefen, ein Teil in die Blutmasse, mit dieser in die Haut gelangte und hier lokal krankheitserregend wirkte. Dann konnte die Dermatose keine toxische, angioneurotische mehr sein, sie würde sich vielmehr als eine Metastase bakteriitischer Natur darstellen. Es gelang Finger in zwei später ausführlich darzustellenden Fällen von Erythemen der Nachweis, daß es sich um bakterielle Metastasen in der Haut handelte.

Die von den älteren Autoren, zuletzt von Lewin mit Nachdruck vertretene „angioneurotische“ Entstehung dieser Dermatosen war

jedoch so allgemein Dogma, daß noch Kaposi (Lehrbuch der Hautkrankheiten, 4. Aufl. 1893) wohl die Tatsache der symptomatischen Erytheme als Komplikation mancher mit Entzündung und Eiterung einhergehender Krankheiten anerkannte, diese Dermatosen aber als toxisch-angioneurotische auffaßt, „indem das spezifische Kontagium die Gefäßnerven derart beeinflußt, daß es an der Haut zu einem Exanthem kommt“. Die Forschung ging jedoch weiter. Vidal und Thérèse⁹⁴⁾ beobachteten 1894 bei einem Manne ein hämorrhagisches Erythem, das sich bei der Untersuchung als durch Streptokokkenembolie in die Hautgefäße entstanden darstellte. Singer^{81a)} wies 1896 nach, daß sich die Exantheme des Abdominaltyphus, die bisher als angioneurotische Dermatosen galten, und auf die sich Kaposi oben zitierte Worte beziehen, als bakteritische, durch den Typhusbacillus bedingte Krankheitsherde darstellen. v. Düring¹⁸⁾ nimmt in einem Beitrag zur Lehre der polymorphen Erytheme 1896 für einen Teil derselben eine embolische Entstehung als bewiesen an, wenn er auch noch für einen anderen Teil, und zwar für die von Unna „Erythrantheme“ genannten Erkrankungen eine Angioneurose als bedingenden Faktor für die Entstehung gelten läßt. Inzwischen hatte Finger²¹⁾ 1896 wieder aus Weichselbaums Institut über eine Reihe neuer Fälle hämatogener Metastasen berichtet. Als Ursache der so geringen Bearbeitung dieses Gebietes führt er neben der Schwierigkeit der Untersuchung in den nicht letal endenden Fällen den Umstand an, daß die von ihm als „pyämische Dermatitis“ bezeichnete Affektion so multiform sei, unter so verschiedenartigen klinischen Bildern auftritt, daß diese Tatsache der Zusammenfassung anscheinend verschiedener klinischer Bilder unter ein ätiologisches Moment bislang wohl hindernd im Wege gestanden habe. Nach und nach wurden jedoch weitere Fälle bekannt. Unna⁸⁷⁾ berichtete 1894 über eine staphylogene — ursprünglich im Heidelberger Pathologischen Institut unter Arnolds und Ernsts Anleitung von Deutsch bearbeitete — und eine streptogene Form der Erkrankung, die er als Pustulosis staphylogenes bzw. Phlyctaenulosis streptogenes bezeichnet hat. R. Meyer⁶⁶⁾ fand im Anschluß an Pyämie superfizielle Pustelbildung mit Staphylokokkenembolien der Papillen.

Von französischen Autoren sind noch Sabouraud und Orillard⁷⁰⁾ 1893 und Achard¹⁾ 1894 zu nennen; von Italien Pezzoli⁷²⁾ 1900.

Um die Jahrhundertwende verschaffte dann endlich Philippson²⁶⁾ der Metastase und Embolie in ihrer Beziehung zu diesen Exanthemen einen selbständigen Platz. Jarisch⁴⁴⁾ grenzte sie in seinem Lehrbuche 1900 als „metastatische exsudative Erytheme“ bereits von den nach seiner Ansicht in dieselbe Gruppe gehörigen Arznei-Exanthemen ab. Im Gegensatz dazu wurden die Angaben Fingers von französischen Autoren, vor allem von Bodin⁷⁾ 1901 gar nicht berücksichtigt. Dieser

meinte vielmehr auf Grund der Kritik an noch nicht einmal richtig verwerteten Untersuchungen französischer Autoren, „daß keine derselben vom Standpunkt der Untersuchungsmethode ganz einwandfrei sei, und es daher ebensowenig möglich sei, dieselben ernsthaft in Rechnung zu ziehen“ [zit. nach Merk⁶⁵]. Etwas mehr Bedeutung schrieb dann Ehrmann¹⁹) 1902 in Mraček's Handbuch den in Rede stehenden Erscheinungen zu, obschon er sie durchaus nicht erschöpfend behandelt und eine echte Metastase — sich auf die Beobachtungen Singers stützend — nur bei Besprechung der Roseola typhosa erwähnt.

Mit dieser Abtrennung der „metastatisch exsudativen“ Erytheme wie sie von Jarisch genannt wurden — von den Angioneurosen wurde der Kampf gegen diese keineswegs eingestellt, vielmehr wurde versucht, ihnen überhaupt jede Daseinsberechtigung abzusprechen. Anlaß hierzu bot der bis zur Jahrhundertwende bestehende Gegensatz zwischen allgemeiner Pathologie und Hautpathologie. Während dort Embolie und Metastase in ihren Folgezuständen für die davon betroffenen Organe schon gewürdigt wurden, zog man hier diese Erscheinungen für die Erklärung von krankhaften Hautveränderungen selten in Betracht und wandte sie nur auf gewisse bakterielle Krankheiten und auf Granulome an. Im übrigen erklärte man den Zusammenhang zwischen inneren Krankheiten und Hautveränderungen trotz der Arbeiten Fingers und anderer noch immer durch die Nerven als Vermittler. Auf diese Weise suchte man der Pathogenese der akuten Exantheme bei akuten Infektionskrankheiten, der Arzneiexantheme, Erythrodermien, Erytheme, des Pemphigus, der Dermatitis herpetiformis und anderer bullöser Dermatosen, der Prurigo und pruriginösen Dermatosen gerecht zu werden. „In der Dermatologie nimmt die Lehre von der Ausbreitung der Krankheiten auf dem Nervenwege ihrer Bedeutung nach die Stelle ein, welche die Lehre von der Embolie und Metastase in der allgemeinen Pathologie besitzt“ (Philippson). Wenn auch diese Ansicht nicht ganz richtig war — Unna hatte bereits wiederholt auf embolische Prozesse in seiner Pathologie der Haut zurückgegriffen —, worauf Jadassohn in seinem Referat 1904 hinwies, so war ihr doch eine gewisse Berechtigung nicht abzusprechen.

Vor allem Török und Philippson⁷⁴), namentlich der erstere, haben dann recht energisch mit den Verfechtern der Angioneurosenlehre der Haut abgerechnet, die „kaum etwas tatsächlich Bewiesenes enthält“. In ihrem Werke: „Allgemeine Diagnostik der Hautkrankheiten, begründet auf Pathologischer Anatomie 1895“ führten die genannten Autoren dem Begriff der Entzündung an Stelle der Angioneurosenlehre restlos für die Hautpathologie durch. Gestützt auf die klinische Beobachtung der Entzündungsprozesse in der Haut kamen sie zu dem Schluß, daß der klassische Symptomenkomplex der Entzündung noch

nicht die einfachste Form der Gefäßreizung sei, sondern daß es in der Haut noch eine einfachere gibt, die sie „reaktive Reizerscheinungen“ nannten. Klinisch bestehe diese einzig und allein aus kongestiver Hyperämie mit oder ohne Ödem, wozu histologisch noch Emigration und der Fibringehalt des Exsudates kommen. Bei den typischen Entzündungen treten hierzu noch weitere Gewebsveränderungen, wie Degeneration, Eiterung, Nekrose. Die erythematösen Hautveränderungen sind nichts anderes als reaktive Reizerscheinungen der Gefäße. Man habe eben bisher in den erythematösen Hautveränderungen etwas grundsätzlich Verschiedenes von anderen ähnlichen Veränderungen gesehen, nämlich von den gewöhnlichen entzündlichen. Dabei fänden sich aber auch nach den Anhängern der Angioneurosenlehre histologische Veränderungen — eine kleinzellige Infiltration, rote Blutkörperchen im Gewebe und Ödem des Bindegewebes —, die doch sicherlich auf entzündlicher Basis beruhten.

Die Ursache für die lange Verkenntung des entzündlichen Charakters der Erytheme, meint Philippson, seien darin zu suchen, daß die gewöhnliche Beschreibung der Entzündung an der Haut sich nur auf hochgradige Fälle von Entzündung bezieht, bei denen es sich stets um Erkrankungen handelt, welche durch Ursachen hervorgerufen werden, die direkt von außen auf die Haut einwirken, oder die unmittelbar von außen in die Haut gelangen, oder, die zwar von innen in die Haut dringen, aber direkt von einem unter ihr liegenden Organe, also durch Ursachen, die ihre ihnen eigentümliche schädigende Wirkung ungeschwächt entfalten können. Gelangen aber auf dem Blutwege Entzündungserreger in die Haut, so sind die von ihnen hervorgerufenen Störungen viel milder, weil sie eben entweder ganz anderer Natur sind oder nur in abgeschwächter Form zur Wirkung gelangen können.

Die große Bedeutung der Frage wurde dann 1904 von Jadassohn⁴²⁾ auf dem Berliner Kongreß einer eingehenden Würdigung unterzogen. Er konnte dabei gleichzeitig auf weitere an seiner Klinik beobachtete Fälle von „infektiösen hämatogenen Dermatosen“, wie er sie nannte, hinweisen. Auf seine Veranlassung hat auch Lebet⁵⁴⁾ damals die Gesamtzahl der bis dahin bekannt gewordenen Fälle zusammengestellt. Besonders wichtig und interessant in dem Vortrage Jadassohns ist der Umstand, daß er der von Philippson und Török bereits zum Tode verurteilten Angioneurosenlehre eine wenn auch außerordentlich beschränkte Daseinsberechtigung nicht absprechen will. Er bleibt zwar der Überzeugung, „daß wir nicht ohne Not, d. h. nicht, wo wir toxische Agenzien supponieren müssen, die auf das Gefäßsystem der Haut ebensowohl wirken können wie auf die zentralen oder peripheren Nerven — auf die Vorstellung der Angioneurosen rekurreren müßten. Doch besteht die Berechtigung, an sie zu denken, selbst wo wir Exsu-

dation von Leukocyten sehen, solange namhafte Pathologen (Ziegler, Recklinghausen) die Möglichkeit angioneurotischer Emigration zugeben“.

Weitergehende Unterstützung hat die Angioneurosenlehre in der Folge nur vereinzelt gefunden, immerhin wollen namhafte Kliniker, ich nenne von deutschen Autoren nur Unna, Jadassohn, Bettmann, ihrer nicht völlig entbehren und räumen ihr für bestimmte Fälle einen zwar beschränkten, aber berechtigten Platz ein. — In neuerer Zeit hat dann Kreibich^{51a)} auf mehr kritisch vergleichendem Wege versucht, der Angioneurosenlehre die verlorene Anerkennung wieder zu gewinnen. Er deutete den Krankheitsbegriff „Angioneurose“ als pathologische Innervation der Gefäße, „hämatogene Entzündung“ als Entzündung durch direkte Schädigung der Gefäßwand und suchte auf Grund eigener und in der Literatur niedergelegter experimentell-klinischer und klinischer Beobachtungen den Inhalt dieser beiden Begriffe zu bestimmen. Da seitdem keine grundlegende Arbeit über die Angioneurosentheorie erschienen ist, möchte ich die Auffassung Kreibichs, die er nicht nur auf die Angioneurosen, sondern auch auf die Entzündung überhaupt angewandt wissen will, abschließend wiederholen: „Vasomotorische Veränderungen, mit ihnen die Entzündung, sind ein Reflex, entstanden durch Reizung an irgendeiner Stelle der afferenten Bahn. Ihre Reizung kann peripher und zentral erfolgen, die Reize können mechanische, thermische, urticarielle, ekzematophore, elektrische (sensible) und toxische sein. Der Reflex antwortet mit allen Formen der vasomotorischen Erregung und mit allen Formen der Entzündung. Der Reflex kehrt an die Stelle der peripheren Reizung zurück oder tritt auch an einer anderen Hautpartie auf und verrät dann häufig durch seine Art (Symmetrie, Lokalisation in einem metameren Feld oder einer Grenzlinie) seinen zentralen Charakter. Die Reflexe dürften meistens zentrale sein, doch muß auch die Möglichkeit lokaler kurzer Reflexe zugegeben werden. Erregung vom Cerebrum aus kann als cerebraler Reflex in eine Parallele zu den spinalen Reflexen gestellt werden. Die vasomotorischen Veränderungen treten als rasche Reflexe und als Spätreflexe auf, bei welchen letzteren zwischen afferentem Reiz und vasomotorischer Erregung ein verschieden langes Zeitintervall verläuft. Entscheidend für das Zustandekommen, für die Form, für die Höhe des Reflexes ist neben der Art und Intensität des afferenten Reizes die Labilität und Erregbarkeit des Reflexbogens. Sie kann angeboren, vererbt und erworben sein. —

Die „Dermatitis pyaemica“ Fingers, die „infektiöse hämatogene Dermatose“ Jadassohns hat im letzten Jahrzehnt an Bedeutung weiterhin gewonnen. Merk⁶⁴⁾ glaubte auf dem Budapester Kongreß 1909 durch die Bezeichnung „Pyämide“ der Pathogenese der in Rede

stehenden Krankheiten genauer gerecht zu werden. Er wollte darunter Hauterscheinungen verstanden wissen, welche durch „pyämische Produkte auf hämatogenem Wege, oder allgemeiner gesagt, durch kreisende Stoffe in der Haut erzeugt werden“. Er meinte die „Dermatitis pyaemica“ Fingers ablehnen zu müssen, da man sich unter Dermatitis nach unserm heutigen Sprachgebrauch unwillkürlich einen allgemeinen flächenartig ausgebreiteten und, wie ich dem noch hinzufügen möchte, vor allem doch ektogenen Prozeß vorzustellen gewohnt ist. Aber auch die „Pyämide“ haben keine restlose Anerkennung gefunden. Nach Werther⁹³⁾ ist die Diagnose „Pyämid“ dann vollkommen gerechtfertigt, wenn dasselbe Bacterium im kreisenden Blut ebenso nachgewiesen wird wie in der kranken Haut, und zwar, wenn es hier in den Blutgefäßen nachgewiesen wird, so daß das Eindringen von der Oberhaut her ausgeschlossen ist. Aber auch diese Erklärung ist, wie Fraenkel²⁷⁾ 1913 zutreffend ausführte, nicht vollkommen. Er führte als Beispiel den Typhus abdominalis an, der Werthers Definition — wonach ein „Pyämid“ vorliege, falls Hautausschlag und Allgemeinerkrankung durch denselben Erreger bedingt seien — weitgehend entspreche, ohne daß es deshalb jemand einfalle, die Roseola typhosa als Pyämid zu bezeichnen. Fraenkel glaubte allen in Betracht kommenden Veränderungen durch den Begriff der metastatischen Dermatosen oder, wie Jadassohn (l. c.) vorgeschlagen, infektiösen hämatogenen Dermatosen gerecht zu werden, einer Bezeichnung, der ich mich anschließen möchte unter gleichzeitigem Zusatz des dem ätiologischen Begriff Rechnung tragenden, charakterisierenden Beiworts der staphylogenen bzw. streptogenen metastatischen Dermatose.

A. Metastatische Dermatosen.

I. Staphylogene metastatische Dermatosen.

Akute Allgemeinerkrankungen mit Beteiligung der inneren Organe infolge von Staphylokokkeninfektion sind in relativ großer Zahl bekannt geworden. Im Gegensatz dazu liegen über echte hämatogene bakterielle Hautmetastasen bei diesen Krankheiten nur wenige Beobachtungen vor. Bei dem großen Wert, den gerade das Verständnis der Pathogenese dieser Exantheme für gewisse Vorgänge der Hautpathologie hat, bei der Bedeutung, die gerade diesen Hauterscheinungen für die Prognosestellung bei den in Rede stehenden Erkrankungen zukommt, ist eine eingehende Verwertung der bisher vorliegenden Fälle und ihr Vergleich mit eigenen Beobachtungen wünschenswert.

Kasuistik.

Fall 1. [Deutsch-Unna⁸⁷⁾ 1894.]

16jähriges Mädchen erkrankte mit Kreuzschmerz und Schüttelfrost unter den Erscheinungen des akuten Gelenkrheumatismus. Tod nach 10 Tagen infolge

Meningen- und Lungenkomplikation. 2 Tage ante exitum zeigte sich auf der Brust und den oberen Extremitäten vereinzelt, vielfach dagegen auf dem Bauche und an den Beinen ein Exanthem, welches aus blauroten, linsengroßen, auf Druck verschwindenden Flecken bestand. Am nächsten Tage erschienen auf diesen Stellen vielerwärts stecknadelkopfgroße, mit wässrigem Inhalt gefüllte Bläschen, zuweilen auf hämorrhagischem Grund.

Bakteriologischer Befund: Agarkultur aus einem solchen Exanthemfleck ergab: *Staphylococcus pyogenes aureus*.

Sektion: Eitrige Myokarditis, multiple miliare Lungen-, Nieren-, Leber- und Darmabscesse. Absceß im rechten Psoas. Eitrige Periostitis am Kreuzbein, an den Bogen der Lendenwirbel; eitrige Pachymeningitis externa und Leptomeningitis spinalis.

Histologischer Befund: Im Zentrum der miliaren Abscesse fanden sich überall dieselben Kokken. In den Gefäßen waren ebenfalls die Kokken häufig, z. T. in embolischen Pfropfen aufgelagert, z. T. frei im Lumen. Es bestand ein deutlicher Zusammenhang der Kokkenembolien mit den Hämorrhagien und miliaren Abscessen aller Organe. Der Inhalt der Pustel bestand aus Flüssigkeit, Detritus und Kokken. Am Boden der Pustel bildete ein dichter Rundzellenhaufen mit zentralen Kokkenkolonien offenbar den Mittelpunkt der Efflorescenz, und die gerade unter demselben befindlichen Capillaren waren strotzend mit Blut gefüllt und enthielten allein Kokken, so daß der ganze Prozeß durchaus den Eindruck von Kokkenembolien der Hautcapillaren, gleichwertig mit anderen pyämischen Metastasen machte. Es handelte sich um eine echte embolische Pustelerkrankung, deren Pusteln im histologischen Bau übereinstimmen. Unterhalb der Pustel sind alle Capillaren maximal erweitert und strotzend mit Blut gefüllt; diese Erweiterung überschreitet noch etwas den Bereich der Oberhauterkrankung: An den zentral unter der Pustel gelegenen Capillaren findet man Auswanderung von Leukocyten; ebenso sind die Oberfläche der Cutis nebst einer geringen Schicht Deckepithel, welche den Pustelboden bildet, von Leukocyten dicht durchsetzt. Die Kokken finden sich in größeren Haufen mit Vorliebe unterhalb der Hornschicht, aber sie durchsetzen zugleich auch diffus die ganze Pustel und bilden überall, auch an der Pustelbasis und in dem unterhalb der Pustel sich hinziehenden, geschwollenen Papillarkörper große, rundliche, unregelmäßige Herde. Die Leukocytose ist erst sekundär einen Tag nach dem Aufschießen der zunächst wasserhellen Bläschen und einen Tag vor dem Tode entstanden. Für die embolische Entstehung spricht auch die rapide Kokkenwucherung und weite Verbreitung am und im Pustelboden und in der Cutis. Dafür spricht auch das Vorkommen der Kokken in den Capillaren selbst. Allerdings sind sie hier nur in einzelnen Exemplaren, als Diplokokken oder höchstens in Häufchen zu viere anzutreffen. Die Stachelschicht ist stark degeneriert. An einigen Pusteln liegen die Papillen ganz frei, an anderen sind sie mit wenigen, von Leukocyten durchsetzten Lagen von Stachelzellen bedeckt; der Rest der Stachelschicht hängt teils abgelöst an der Pusteldecke, teils ist er in Form kleiner und größerer Balken mitten in den Eiterpfropfen der Pusteln vorhanden. Alle abgelösten Teile der Stachelschicht sind schwer tingibel, auch die Kerne sind schwer nachzuweisen. Einige der von der Pusteldecke hängenden Epithelreste sind balkenförmig komprimiert und erinnern an abgerissene Septen einer Pockenpustel. Doch sind alle Pusteln streng einkammerig. Auch die seitliche Begrenzung der Pustel erinnert an varicellöse Prozesse, indem die Stachelzellen — übrigens in sehr verschiedener Ausdehnung und Stärke — zu schwer tingiblen Bändern ausgezogen oder auch gequollen sind und dann einen kleinen peripheren Pustelkörper konstituieren. Ferner zeigt sich die Giftwirkung in der die Pustel umgebenden Oberhaut in einer Aufquellung

der oberen älteren Stachelzellagen, genau so weit, wie die Capillarerweiterung reicht. Es zeigt sich, daß das vesiculöse erste Stadium des Prozesses eine Aufquellung und Nekrose der älteren Stachelzellen aufweist, und daß das Bläschen innerhalb der oberen Hälfte der Stachelschicht entsteht und zu mehr oder minder ausgedehnter Nekrose der ganzen Stachelschicht führt.

Fall 2. [R. Meyer⁶⁶] 1895/96.]

Im Anschluß an Furunkel der Stirn, hochfieberhafte schwere Allgemeinerkrankung (14-jähriger Knabe). Über den gesamten Rumpf und die Streckseiten der Extremitäten diffus verteilt kleine stippchenförmige braunrote Punkte. Beuge-seiten relativ, Gesicht völlig frei. Am nächsten Tage sind die kleinen petechien-ähnlichen Punkte z. T. zu kleinen mit schwappendem, opakem Inhalt gefüllten flachen Pusteln geworden, welche häufig gruppiert stehen. Alle Übergänge von Stecknadelkopf- bis zur Linsengröße. Sie liegen in einer nicht geröteten, nicht infiltrierten Umgebung. Besonders befallen ist der Rumpf, die Extremitäten, mit Ausnahme der Hände und Füße. Schenkelbeuge, Hals, Gesicht und Mundhöhle frei. Inguinaldrüsen nicht geschwollen. Nachts tritt der Tod ein.

Sektion: Leptomeningitis purulenta. Lungenabscesse, hypostatische Pneumonie. Pleuritis fibrinosa suppurativa. Nierenabsceß, Milztumor, Myocarditis suppurativa, Pericarditis fibrinosa purulenta.

Bakteriologischer Befund: In allen Abscessen Staphylokokkenhaufen. Aus Armvenenblut intra vitam, aus Pustel post mortem, aus Milzsaft: Staphylococcus pyogenes aureus.

Histologischer Befund: Bei den jüngsten Pusteln ist der verbreiterte Capillarkörper mit zahlreichen Leukocyten und Detritus gefüllt. Die Rundzellen setzen sich in ziemlich scharfer Grenze von dem eigentlichen Cutisgewebe ab, wo sich nur erweiterte Gefäße befinden. In der Mitte der Infiltration im Papillarkörper liegt eine circumscribed, intensiv blau gefärbte (Weigert) rundliche Stelle, welche aus unzähligen Kokken besteht. Erst nach Entfärbung der Kokken erschienen die z. T. noch wohl erhaltenen Endothelien der Gefäßwand, in deren Lumen der Kokkenhaufen lagert. Gerade über der Papille ist das Rete z. T. zerstört, z. T. in Resten erhalten, welche letztere ebenfalls mit Rundzellen durchsetzt sind. Über dem Rete ist die Hornschicht selbst intakt und blasenförmig abgehoben. Die Begrenzung der Pustel gegen die normale Oberhaut ist scharf. Die elastischen Fasern scheinen auch in der infiltrierten Zone erhalten. In den Gefäßen in der Tiefe der Haut gelang kein Kokkennachweis, wohl aber fanden sich in der Tiefe vereinzelte mit Staphylokokken beladene Leukocyten, welche in Bindegewebsspalten lagern. Weder die Schweißdrüsen noch ihre Ausführungsgänge enthalten Kokken, ebenso waren die Haarbälge in der Nähe der Pusteln frei davon.

Fall 3. [Finger²¹] 1896.]

Bei einem 4 Wochen alten Kinde treten im Anschluß an einen heftigen Darmkatarrh zahlreiche Furunkel an der ganzen Hautdecke auf. Der Tod erfolgt eine Woche später.

Sektion: Zahlreiche kleine Eiterherde in den Lungen, Bronchitis und leichte hypostatische Verdichtung der Lungen, Schwellung der Darmschleimhaut und des follikulären Apparates des Darmes, universelle Furunculose der Haut.

Bakteriologischer Befund: Im Blut, in den Eiterherden von Lunge und Haut Staphylococcus pyogenes aureus in großer Menge und in Reinkultur.

Histologischer Befund: Untersucht wurden nur die neben den Furunkeln bestehenden zahlreichen kleinen, dicht beieinander stehenden scharf runden Knötchen, die schon beim Betasten sich als im subcutanen Zellgewebe liegend erweisen ließen und sich bei Incision als kleine, nie über erbsengroße rundliche Absceßchen

des subcutanen Zellgewebes darstellten, über denen die vollständig intakte Haut noch verschieblich war. Es handelte sich um kleine Eiterherde, die vom subcutanen Fettgewebe, und zwar von den Blutgefäßen desselben ausgingen, sich sicher nicht von den Talg- und Schweißdrüsen entwickelten und mit diesen schon deshalb in gar keinem genetischen Zusammenhange sein konnten, weil sie tief unter dem Sitze dieser ihre Bildungsstätte hatten. Epidermis völlig normal, ebenso Cutis, die lediglich — wie in jedem kindlichen Organismus — sich zellreicher als beim Erwachsenen darstellt. Auch die Adnexe der Cutis, Schweiß- und Talgdrüsen und die Bälge der Lanugohaare sind absolut unverändert, nur daß sie unmittelbar über dem Absceßbecken durch dessen mechanische Wirkung eine Zusammenschiebung ihrer Elemente in vertikaler Richtung erfahren haben. Mitten im Fettgewebe und nach allen Richtungen meist noch von normalen Fettzellen eingeschlossen, sitzt eine runde Anhäufung von zahlreichen, dichtgedrängten polymucleären Leukocyten, die an den Randpartien noch wohl erhalten, gegen das Zentrum zerfallen und reichlich mit kleinen Körnchen und Detritus vermischt sind, hier und da noch eine Fettzelle und Reste des bindegewebigen Gerüsts des Fettgewebes erkennen lassen, sonst aber keine anderweitigen zelligen Bestandteile. Begrenzt wird dieses zellige Infiltrat häufig von einem Zuge des bindegewebigen Gerüsts, so daß es den Eindruck macht, die eitrig Infiltration habe so lange sich ausgebreitet, als das wenig resistente Fett keinen Widerstand zu leisten vermochte, um, an den gröberen Bindegewebsbalken angelangt, hier vorläufig haltzumachen. Doch auch diese Bindegewebsbalken sind meist schon mehr oder weniger eitrig infiltriert und auch über dieselben hinaus breitet sich die eitrig Infiltration etwas aus, indem sie die Kontur der nächstgelegenen Fettzellen mit Eiterzellen umspinn, ein Netzwerk bildet, dessen Maschen von Fettzellen, dessen Netz von dicht beieinander stehenden Leukocyten gebildet wird. Bei Weigert'scher Färbung zeigten sich zahlreiche Kokken in den Abscessen, meist in den zentralen Partien der Infiltration in großen Haufen dicht gedrängt und von hier aus zahlreiche größere und kleinere Häufchen zwischen den Eiterzellen nach der Peripherie hin verteilt: Es handelt sich also um eine Vereiterung, eitrig Infiltration einer gewissen Anzahl von Fetträubchen des subcutanen Fettgewebes, deren Genese folgende ist: Beginn stets als eine eitrig Infiltration, die von den Blutgefäßen der größeren Bindegewebsbalken des subcutanen Fettgewebes ausgeht. Mitten in einer sonst noch ganz normalen Umgebung findet man in einem der größeren Bindegewebsbalken ein Blutgefäß, und zwar nicht nur eine Capillare, sondern nicht selten auch ein größeres Gefäßstämmchen mit bereits deutlich differenzierter Wandung, dessen Inneres mit Leukocyten vollgepfropft ist. Ebenso findet man Leukocyten in der Wand, man findet sie in Gruppen und Haufen dem Gefäß anliegend, dieses umschließend. Nimmt die Menge der Eiterzellen zu, dann durchwuchern sie zunächst den Bindegewebsbalken, von dessen Blutgefäßen das Infiltrat ausgeht und gehen dann nach der Seite in das Fettgewebe über, dessen Zellen sie in mehrfacher Lage einschließen, so daß die dem Bindegewebsbalken nächsten Fettzellen je durch ein Band in mehrfacher Schicht nebeneinanderliegender Eiterzellen getrennt sind. Mit der Dichte und Ausbreitung der eitrigen Infiltration nehmen dann die Fettzellen ab und verschwinden schließlich, so daß wir dann ein knötchenförmiges, aus Eiterzellen gebildetes Infiltrat vor uns haben, das sich peripher zwischen den Fettzellen und um diese ausbreitet, sie verdrängt und sich so vergrößert. Es gelang nicht, in jenen Blutgefäßen, die den Ausgangspunkt der eitrigen Infiltration des subcutanen Fettgewebes bilden, Kokken nachzuweisen. Aber auch ohne diesen Umstand wird die Tatsache, daß die Talg- und Schweißdrüsen, die Haarbälge an dem Prozeß nirgends beteiligt sind, und die eitrig Infiltration in den tiefen Schichten des subcutanen

Gewebes beginnend, von Blutgefäßen ihren Ausgang nimmt, sowie daß endlich die Cutis an dem ganzen Prozeß nicht beteiligt ist, zu der Annahme zwingen, daß keine Infektion von außen, sondern eine Entstehung durch Metastasen vorliegt.

Fall 4. [Finger²¹] 1896.]

Kleines Kind erkrankte bald nach der Geburt an Bronchitis und multipler Furunculose — es starb 4 Wochen alt.

Sektion: Bronchitis tuberculosa, neben mehreren größeren zahlreiche kleine, im subcutanen Gewebe sitzende, z. T. noch uneröffnete, z. T. durch enge Fistelöffnung nach außen kommunizierende Abscesse.

Bakteriologischer Befund: Kultur aus Blut und Furunkel ergab: *Staphylococcus pyogenes aureus*.

Histologischer Befund: Die Verhältnisse liegen ähnlich wie bei dem vorher beschriebenen Falle. Die Veränderungen sind insofern etwas weiter vorgeschritten, als ein Teil der Absceßchen sich durch schmale Fistelöffnung nach außen entleert. Auch in diesem Falle ist der Nachweis von Kokken in den Blutgefäßen nicht gelungen, aber Sitz und Entstehung der Infiltrate, die Tatsache, daß Kulturen aus dem Blute *Staphylococcus pyogenes aureus* ergaben, der ganze pyämische Prozeß, dem das Kind erlag, sprechen dafür, daß die untersuchten Absceßchen metastatischen Ursprungs sind.

Klinisch nimmt Finger an, daß in beiden Fällen eine Furunculose zunächst durch direkte Infektion von außen entstanden ist: von diesen Furunkeln aus kam es zu einer Infektion des Blutes und Eindringen der Staphylokokken in die Blutbahn. Die im Blute kreisenden Staphylokokken bedingten nun durch Eindringen in das subcutane Fett hier jene multiplen kleinen Absceßchen.

Fall 5. [Finger²¹] 1896.]

Eine 36jährige Frau wird mit *Endocarditis acuta*, *Vitium cordis*, *Nephritis acuta*, *Hemiplegia dextra ex Embolia arteriae fossae Sylvii* aufgenommen. An der Haut des Abdomens und an der Brusthaut bis zur Mamma herauf finden sich hauptsächlich rechts dicht gedrängt stehende, hanfkorn- bis linsengroße lebhaft rote Knötchen mit entweder ganz normaler Umgebung oder mit zartem roten Halo. Mehrere derselben tragen an der Spitze ein kleines Pustelchen; dazwischen zahlreiche bis überlinsengroße halbkugelig prominierende Pusteln.

Sektion: *Endocarditis acuta cum insufficientia valvulae mitralis, aortae et tricuspidalis, stenosis ostii venosi sin.* *Hypertrophia et dilatatio cordis, Embolia arteriae fossae Sylvii sin. subsequente, Encephalomalacia. Infarctus pulmonis utriusque. Infarctus anaemic. renum. Exanthema papulo-vesiculosum in abdomine. Hyperaemia hepatis et renum.*

Bakteriologischer Befund: Kulturen aus Blut, Papeln und Pusteln auf Agar ergeben zahlreiche Reinkulturen von *Staphyl. pyog. aur.*

Histologischer Befund: Was sich klinisch als Papel darstellt, bestand anatomisch im wesentlichen in einem miliaren Absceß der tieferen Schichten des Stratum reticulare cutis. Hier fanden sich, zwischen die Bindegewebsbündel eingelagert, diese auseinanderdrängend und teilweise ersetzend, Herde von spindelförmiger bis rundlicher Gestalt, die nach der Umgebung zu scharf absetzend von dicht beieinander stehenden, gut erhaltenen Eiterzellen gebildet wurden. Diese miliaren Eiterherde sind von den Adnexen der Cutis, von den Follikeln, Talg- und Schweißdrüsen völlig unabhängig, bergen aber in ihrem Innern ein von dichtgedrängten Kokken vollgepfropft, wohl auch erweitertes Blutgefäß. In manchen dieser Abscesse sind die Kokken noch innerhalb des Blutgefäßes eingeschlossen, auf dessen Lumen beschränkt, in anderen hingegen hat bereits die Auswanderung der Kokken aus den Blutgefäßen, die Überwanderung in das eitrige Infiltrat begonnen. Bedeckt wird dieser miliare Absceß von Epidermis,

Rete Malpighi, Stratum papillare und den obersten Schichten des Stratum reticulare cutis. Die Papillen sind etwas zellreicher, sonst aber normal. Ganz auffällige Veränderungen bieten aber die Blutgefäße der Cutis in der Nachbarschaft der miliaren Abscesse. Sie sind meist sehr bedeutend erweitert; diese Erweiterung ist entweder gleichmäßig oder sie ist ungleichmäßig varikös. Das Lumen der Gefäße ist entweder erfüllt mit Blut, roten und auffallend zahlreichen weißen Blutkörperchen, oder es ist erfüllt von Blutkörperchen, die in einem Maschenwerk von zartem, fädigem, durch die Weigertsche Färbung schön darzustellendem Fibrin deponiert sind, oder endlich das Lumen ist ausschließlich von einem dichten Gewirr von Fibrinfäden erfüllt. Stets ist das perivasculäre Bindegewebe von Massen dichtgedrängter, die Capillaren umscheidender Eiterzellen infiltriert. Diese Veränderungen der Blutgefäße bilden sich am intensivsten über und neben den miliaren Eiterherden, sie sind aber auch in größerer Distanz vorzufinden und reichen selbst bis in das subcutane Fettgewebe. Nur beschränkt sich an solchen vom Eiterherde entfernten Blutgefäßen die Veränderung auf Dilatation, Erfüllung des Lumens mit Blutkörperchen oder Fibrin, während die perivasculäre eitrig-eitrige Infiltration sehr geringgradig ist oder ganz fehlt. Die zweite Efflorescenz des Exanthems, die linsengroßen Pusteln, stellen sich histologisch dar als kleinste Abscesse des Stratum reticulare und papillare cutis, die die Epidermis über sich z. T. zur Einschmelzung gebracht haben, z. T. schon nach außen perforiert sind. Es ist eine ziemlich scharf abgegrenzte, rundliche Anhäufung dichtgedrängter Eiterzellen, denen im Zentrum reichlich Detritus beigemischt ist. Die Eiteransammlung sitzt hauptsächlich im Strat. retic. cutis, hat aber nach oben hin eine Anzahl Papillen der Cutis, sowie Zapfen des Rete mit in ihren Bereich gezogen und zur eitrigen Einschmelzung gebracht, so daß sie nur von einigen Schichten verhornter Epidermiszellen, die über ihre Kuppe hinziehen, gedeckt ist, oder aber es fehlt auch diese und die Decke wird von einer Schicht dichter eingeschrumpfter, nur an den Kernen kenntlicher (wohl zu Borke eingetrockneter) Eiterzellen gebildet. Die den Infiltraten nächsten Papillen sind gleich den zwischen ihnen befindlichen Retezapfen von Eiterzellen durchsetzt. In der Nachbarschaft des Infiltrats finden sich bis in größerer Distanz analoge Veränderungen an den Capillaren: einfache und varicöse Erweiterungen, strotzende Füllung mit Blut oder Fibringerinnseln, sowie perivasculäre Infiltration, ähnlich wie um die oben erwähnten miliaren Abscesse der Subcutis. In diesen oberflächlichen Abscessen verteilt finden sich nur einzelne Kokkenherde im Eiter und Detritus. Jeder Zusammenhang zwischen diesen eben erst entstehenden Pusteln und den Anhangsgebilden der Cutis ist auszuschließen. Es liegt in diesem Falle ein Exanthem vor, das klinisch recht multiform, polymorph erscheint, indem es gebildet ist aus Flecken mit zentralen Knötchen (Erythema papulatum), lenticulären Papeln und Pusteln.

Histologisch verwischen sich diese Grenzen. Wir haben es bei allen Efflorescenzen mit Bildung miliarer Abscesse im Bindegewebe zu tun, die nur nach Größe und Sitz verschiedene Bilder darstellen. Geht die Bildung des Abscesses von den tiefen Schichten der Cutis aus, hat er noch keine bedeutende Größe erreicht, dann wird das Eiterinfiltrat im Verein mit den nachbarlichen Gefäßveränderungen eine Elevation der erkrankten Stelle bedingen, die, da der eitrig-eitrig Inhalt durch die dicken, es bedeckenden Schichten nicht durchzuschießen vermag, den Eindruck einer auf eine kleine Fläche begrenzten Infiltration macht, die sich als Papel präsentiert. Entwickelt sich das Infiltrat in den oberen Schichten der Cutis und des Papillarkörpers, ist die Eiteransammlung reichlicher, die Dicke der sie bedeckenden Schichten unerheblicher, dann vermag schon das freie Auge festzustellen, daß es sich um eine umschriebene Eiteransammlung, einen miliaren

Hautabsceß handelt. Beide Formen sind aber anatomisch nur Übergänge des einen aus dem anderen.

Fall 6. [Finger²¹) 1896.]

34-jähriger Mann bekam im Anschluß an eine Halsphlegmone eine Pleuropneumonie. Am Tage vor dem Tode traten ziemlich akut in großer Menge elevierte Roseolaflecken auf, deren Oberfläche hier und da ein kleines Pustelchen zeigte und die sich über den Stamm, die unteren Extremitäten, weniger die oberen, rasch ausbreiteten.

Sektion: Eitrige Entzündung des Bodens der Mundhöhle, des Bindegewebes am Halse, Pleuritis fibrinosa sinistra, Pericarditis rec., Nephritis acuta parenchymatosa, akuter Milztumor.

Bakteriologischer Befund: Kultur aus Phlegmoneneiter, Herzblut und dem durch Incision der Papeln gewonnenen Sekret ergab aus den beiden ersteren Reinkulturen des *Streptococcus pyogenes* und eines eigentümlichen virulenten Staphylokokkus. Die Kulturen aus den Hautefflorescenzen ergaben ausschließlich letzteren Staphylokokkus.

Histologischer Befund: In der Epidermis ist an äußerst zahlreichen Stellen die Hautschicht vom Rete Malpighi durch eine ganz umschriebene Ansammlung von Eiterzellen abgehoben. Diese Stellen, äußerst zahlreich, sind in ihrer Entwicklung sehr verschieden weit vorgeschritten. Sie sind meist flach, haben im Durchschnitt die Form einer flachliegenden Linse, seltener nur sind sie rundlich oder unregelmäßig und dringen dann tiefer in das Rete ein. Begrenzt werden diese Eiteransammlungen nach oben hin von der brückenförmig über sie hinziehenden Hornschicht, seitlich und unten von den Zellen des Rete, die mit Ausnahme der Kompression und der Ausziehung der der Eiteransammlung zunächstliegenden Zellreihen keine Veränderungen zeigen, wohl aber dort, wo sie die Eiterzellenanhäufung einschließen, mit reichlichen Eiterzellen durchsetzt sind. Diese Eiterzellen kommen in Zügen aus den Blutgefäßen des Papillarkörpers und machen durch ihre Anordnung den direkten Eindruck, als ob auch sie der Eiterzellenansammlung zustreben würden. Der Inhalt dieser kleinen Pustelchen sind fast ausschließlich Eiterzellen, der der größeren etwas fädig geronnenes Fibrin. Ähnliche Pustelchen finden sich auch in der Nachbarschaft der Haare als scharf umschriebene rundliche, von Epithelzellen eingeschlossene Ansammlungen von Eiterzellen innerhalb der äußeren oder zwischen der inneren und äußeren Haarwurzelscheide. Ähnliche Veränderungen in Papillarkörper und Cutis. Die Papillen, die, was ihre Größe und ihr Verhältnis zu den Retezapfen betrifft, nichts Abnormes bieten, erscheinen allüberall mit Eiterzellen infiltriert. Die Blutgefäße des Papillarkörpers sind auffallend erweitert, strotzend mit vorwiegend weißen Blutkörperchen gefüllt; das perivaskuläre Gewebe ist dicht von Rundzellen, unter denen die polynucleären überwiegen, infiltriert. Die Infiltration begleitet den ganzen Verlauf der Gefäße im Stratum papillare. Auch im subcutanen Bindegewebe und Fettgewebe dieselben Veränderungen der Blutgefäße: Erweiterung, entzündliche Leukocytose und perivaskuläre Infiltration. Außer den oben erwähnten in den Haarbalgscheiden sitzenden umschriebenen Ansammlungen von Eiterzellen zeigen die Haarbalgscheiden eine lockere Durchsetzung mit zwischen die Epithelzellen eingekeilten Eiterzellen, und ein lockeres Infiltrat von Eiterzellen im Bindegewebe. Die zu den Haarpapillen ziehenden Blutgefäße zeigen Erweiterung, dichte Erfüllung mit Eiterzellen, perivaskuläre, aus Eiterzellen bestehende Infiltration. Die Muskelbündel der *Arectores pili* ebenfalls mit Zügen von Rund- und besonders Eiterzellen durchsetzt. Schweißdrüsen und deren Umgebung völlig normal. Gleichartige Infiltrate im periglandulären Gewebe der sonst normalen Talgdrüsen. — Spärliche Kokkenbefunde stets nur einzeln, nie in Häufchen im

Bindegewebe der Papillen, im Inhalt der kleinen Pusteln und in kleinen Häufchen in den Bindegewebsspalten des subcutanen und des Fettgewebes; aber im Verhältnis zu der Intensität des Prozesses nur gering.

Fall 7. [Lebet⁵⁴) 1903.]

7jähriger Knabe, im Anschluß an kleine, später eiternde Verletzung am Fuß, im Verlauf der nächsten 10 Tage Schwellung, Schmerzen am linken Bein und schließlich Allgemeininfektion mit Exanthem. Bei der Aufnahme fand sich auf der Mitte der Achillessehne eine braune Kruste von der Größe eines Zweifrankenstücks, unter der sich eine rote sanguinolente Oberfläche zeigte. Brust, Bauch und Rücken von einem Exanthem bedeckt, das aus zum Teil nicht konfluierenden spitzen Pusteln von Stecknadelkopfgröße besteht. Die Pusteln sind resistent und von einem blaßroten schmalen Hof umgeben. Vereinzelt sind genabelt. Irgendeine charakteristische Gruppierung läßt sich nicht feststellen. Alle Pusteln sind nahezu im gleichen Entwicklungsstadium. Unregelmäßig zwischen den Pusteln zerstreut finden sich andere Efflorescenzen. Es sind unscharf begrenzte Flecke fast in Größe der Pusteln, aber in beschränkter Zahl. Im Zentrum lebhaft rot gefärbt, werden sie gegen die Peripherie blasser. Bei Druck bleibt das Zentrum als hämorrhagischer Fleck bestehen, während die Peripherie abbläht. Das Zentrum ist leicht prominent: eine kleinste Papel. Außerdem findet man Knoten in geringer Zahl, die an der Grenze der Haut und des Unterhautzellgewebes liegen, in der gleichen Lokalisation wie die Pusteln, bis zu Kirschkerngröße, hart, abgerundet, mit unscharfen Grenzen oder als kleine Ketten aneinandergereiht. Über diesen Knoten ist die Haut weniger beweglich als über den benachbarten Partien, sie ist verdickt, infiltriert. Die Knoten sind auf ihrer Unterlage verschieblich und auf Druck schmerzhaft. Wesentliche Änderungen des Zustandes traten bis zum Tode nicht ein. Einzelne Knoten verkleinerten sich zusehends, andere verschwanden völlig. Nach 14 Tagen Exitus.

Sektion: Pericarditis fibrinosa purulenta, purulente Lungen- und Niereninfarkte, rechtseitiger Psoasabsceß, Leber und Milz ohne Abscesse, von normaler Größe.

Bakteriologischer Befund: In den Pusteln fanden sich grampositive Kokken (Staphylokokken), Blutkultur ohne entscheidendes Ergebnis.

Histologischer Befund: Untersuchen der Pusteln war nicht möglich. Die Knoten ergaben an Serienschnitten: Epidermis und oberste Cutisschichten normal, nur stellenweise Vermehrung der fixen Bindegewebszellen und leichte Lymphocyteninfiltration. In den tieferen Cutisschichten, und besonders in der Subcutis, fand sich meist ein großer runder oder ovaler Infiltrationsherd. Die Grenzen waren ziemlich unregelmäßig. Die Herde bestanden aus kleinen Rundzellen und aus großen Zellen mit mehr oder weniger epitheloidem Kern an der Peripherie. Aber die große Mehrzahl und besonders die Zellen des Zentrums waren Eiterkörperchen. Die elastischen Fasern waren — besonders im Zentrum — geschwunden, desgl. die kollagenen Fasern: es handelte sich um kleine subcutane Abscesse, in denen man nach Gram Diplokokken in verschiedener Menge in Haufen oder vereinzelt nachweisen konnte. An der Peripherie der Abscesse fand sich eine geringe Infiltration, die im wesentlichen die Gefäße begleitete. In Abscessen von gewisser Größe an fand man kein Gefäß mehr, auch keine Überreste elastischer Fasern aus diesen, und wenn sie sich fanden, so konnte man sie nicht in den Eiterherd verfolgen. Im Lumen eines Gefäßes mittlerer Größe fanden sich Eiterkörperchen und Staphylokokken, das Endothel war in Proliferation.

Trotzdem es nicht leicht war, die Muscularis des Gefäßes zu unterscheiden, handelte es sich um eine Unterhautvene. An einzelnen Stellen hatte man den Eindruck einer Kommunikation zwischen Vene und Absceß. In der Umgebung

der Abscesse fanden sich einige gut erhaltene Arterien, in deren unmittelbarer Umgebung hier und da eine leichte Infiltration vorhanden war. Die Schweißdrüsen waren meist frei, einige der tiefsten waren von einer diffusen, nicht eitrigen Infiltration eingeschleht.

Es handelte sich zweifellos um 3 Formen von Hautmetastasen: um superfizielle Pusteln, um ein metastatisches Exanthem, hämorrhagische Papeln und Knoten in den tieferen Cutislagen und im Unterhautgewebe. Eine Entscheidung, ob die Venen der Ausgangspunkt der Abscesse waren, war nicht möglich, obgleich vieles dafür sprach. Besonders wird betont, daß einige der Knoten nicht veriterten, sondern von selbst zurückgingen. Eine Beziehung der Knoten zum Erythema nodosum lehnt L. ab.

Fall 8. [Biland⁶) 1905.]

21jähriger Mann erkrankt mit Schmerzen im rechten Oberarm und Schultergelenk. Die Schulter zeigt deutliche Schwellung, die Haut darüber fleckige Rötung. Dazu Fieber, allgemeine Mattigkeit, profuse Schweißausbrüche. 4 Tage später Schmerzen im linken Knie, rote schmerzhaft Flecken auf dem linken Fußrücken und oberhalb des linken Fußgelenkes. Beim Harnlassen leichtes Brennen im Verlauf der ganzen Harnröhre während 2—3 Tagen. Am nächsten Tage plötzlich starke Schmerzen im linken Hoden mit stetig zunehmender Schwellung. In der Mitte des linken Fußrückens ein hochrotes, später blaurot verwaschenes, leicht unregelmäßig erhabenes Infiltrat, das nur in der Tiefe der Haut zu fühlen ist. Es ist nirgends scharf abgesetzt. In der Mitte, wo die Druckempfindlichkeit circumscripht ausgesprochen ist, hat man den Eindruck einer geringen Weichheit. Vorn am Unterschenkel ein erst roter, später blauroter, gleichmäßig erhabener Fleck mit verwaschenen Grenzen: ein durch die ganze Cutis hindurchgehendes und bis in die Subcutis hineinreichens Infiltrat, das in der Mitte sich sehr derb anfühlt. An der Vorderfläche des rechten Unterschenkels ein weiteres derbes Infiltrat an der Grenze von Cutis und Subcutis. Die Cutis darüber noch verschieblich. Am linken Unterschenkel in der Umgebung des Knotens, am rechten Unterschenkel, in beiden Leisten und am rechten Vorderarm einige wenige kleine halbkugelige Pusteln auf gerötetem Grunde, z. T. von einem Lanugohaar durchbohrt.

Krankheitsverlauf: Chirurgische Behandlung des Abscesses an der Schulter, dem eine Osteomyelitis des Akromions zugrunde lag. Die übrigen Staphylokokkenmetastasen, denn um solche handelte es sich, gingen spontan und in kurzer Zeit zurück. Ebenso die Urethritis, die Bursitis suprapatellaris, als auch die Epididymitis.

Bakteriologischer Befund: Im Blut, im Urethralesekret, im Schulterabsceß, in der Epididymitis, in den kleinen Hautpusteln und in dem oberhalb der Malleolen vorne am linken Unterschenkel gelegenen Hautinfiltrate, welches excidiert wurde, Reinkulturen von *Staphylococcus aureus*.

Histologischer Befund: Das excidierte Hautstück wurde in Serienschnitten untersucht und speziell auf elastische Fasern und Kokken gefärbt. Die Epidermis und die oberflächlichen Schichten der Cutis weisen außer einer hier und da vorhandenen Infiltration mit Leukocyten keine Veränderungen auf. Dagegen ist in den tieferen Schichten der Haut und im subcutanen Fettgewebe ein großer, ziemlich scharf und unregelmäßig begrenzter Infiltrationsherd mit zentraler Erweichung vorhanden. Die Infiltration besteht vor allem aus mehrkernigen Leukocyten. Daneben finden sich Trümmer elastischer Fasern. Die Färbung nach Gram ergibt die Anwesenheit von zahlreichen kleinen Kokkenhäufchen im Infiltrationsherd.

Die Gefäße, ganz besonders die Venen, zeigen ausgesprochene Veränderungen: z. T. rote, z. T. weiße Thromben im Lumen, Veränderung der Wandung in Form

von Endo-, Meso- und Periphlebitis, mit teilweisen Zerstörungen der elastischen Elemente, erweiterte, prall mit Leukocyten angefüllte Capillaren, Leukocytenansammlung um die arteriellen Gefäße, an einer Stelle ein Thrombus in einer Arterie. In einer Vene fand sich bei Färbung nach Gram ein kleines Staphylokokkenhäufchen. Diese Gefäßveränderungen waren im Infiltrationsherde unregelmäßig zerstreut. Ein zentrales größeres Gefäß war nicht zu finden.

Es handelte sich um eine echte Staphylokokkenmetastase im Unterhautzellgewebe, die klinisch große Ähnlichkeit mit den Knoten des Erythema nodosum hatte. Die Allgemeinerkrankung wurde als eine sog. kryptogenetische Staphylokokkenpyämie aufgefaßt mit auffallender Neigung der Staphylokokkenherde zur Involution ohne Abscedierung.

Fall 9. [Strandberg⁸²⁾ 1912.]

41jährige Frau erkrankte im Anschluß an Darmkatarrh mit Fieber, Allgemeininfektion mit Auftreten einer vesiculo-pustulösen Blase mit rotem, nicht erhabenem Rande, die platzte und einen eitrig-hämorrhagischen Inhalt entleerte. Es entstand daraus ein Geschwür, dessen Boden die nekrotische Cutisoberfläche bildete. Daneben bestanden lebhaft rote, harte, etwas schmerzende Infiltrate in verschiedener Tiefe der Haut. In deren Mitte fanden sich vereinzelte hämorrhagische Partien. Diese Infiltrate schmolzen ein, es bildeten sich von blaurotem, infiltriertem Wall umgebene Vesico-Pusteln, deren Inhalt ebenfalls z. T. eitrig hämorrhagisch, z. T. auch ohne Abscedierung resorbiert wurde. Derartige Pusteln fanden sich zu 4 bis 6 auf der Innenseite jeden Schenkels, über jedem Knöchel des zweiten und dritten Fingers der rechten Hand; die Infiltrate zu 5 bis 6 auf jeder Hinterbacke, ein haselnußgroßes auf der linken Wange, ein 5 : 2 cm großes auf der Streckseite des Unterarms. Auf beiden Waden fand sich ein 20 : 8 cm langes druckempfindliches Infiltrat in der Subcutis. Geschwüre fanden sich auf der Außenseite des rechten Knies und der Endphalanx des rechten Zeigefingers. Lippen und Zunge geschwollen, z. T. infiltriert und mit vesikelartigen Bildungen bedeckt.

Krankheitsverlauf: Unter allmählichem Fieberabfall bilden sich die Infiltrate sowie die Vesicopusteln zurück, die Geschwüre heilen ab.

Bakteriologischer Befund: Aus den Vesicopusteln, aus dem Infiltrat der Schenkel und aus Blut wurde *Staphylococcus pyogenes aureus* gezüchtet.

Histologischer Befund: Die Untersuchung eines Geschwüres ergab eine ziemlich scharfe Grenze zwischen dem gesunden Gewebe und dem aus einem mit Rundzellen infiltrierten Gewebe bestehenden Geschwürsboden. Die Hautgefäße waren teilweise thrombosiert und von Herden mit Rundzelleninfiltration umgeben. Im Entzündungsgewebe fanden sich reichlich grampositive Kokken, teils zerstreut, teils in dichten Klumpen.

Klinisch wurde der Fall als Septico-Pyämie mit Metastasen in der Haut aufgefaßt.

Fall 10. [Werther⁹³⁾ 1913.]

28jährige Frau kränkelte nach Abort ein Jahr lang. 4 Wochen vor dem Tode trat ein Ausschlag auf, der auch die äußeren Genitalien befallen hatte. Am Leib befand sich ein roseolähnliches fleckiges Erythem, im Zentrum dieser Flecke hier und da ein Bläschen. Daneben bestand Nephritis, Bronchitis, Schmerzhaftigkeit des Uterus und der Parametrien.

Sektion: Multiple Infarkte und Narben in den Nieren, Lungeninfarkte, Milztumor, Endometritis adhesiva, chronische kryptogene, wahrscheinlich von den Endometrien ausgehende Sepsis.

Bakteriologischer Befund: Im Blut und in den Pusteln *Staphylococcus pyogenes aureus* et *citreus*.

Histologischer Befund: Biopsie vom Finger: Thrombose der tiefen Hautgefäße, perivaskuläre Infiltrate und Blutaustritte von der Muskelgrenze bis in die Papillen; die Schweißdrüsen durch Ödem auseinandergedrängt.

Fall 11. [Fraenkel²⁶) 1896/1913.]

30jähriger Mann erkrankte 5–6 Tage vor der Einlieferung ins Krankenhaus mit Schmerzen in den Beinen. Am zweiten Krankheitstage sollen sich rote Flecken, „Nesseln“, in der Haut eingestellt haben, am letzten Tage im Hause seien auch blaue Flecken aufgetreten. Bei der Aufnahme fand sich ein intensiv rosarotes, nesselartiges Exanthem, besonders an den Beinen und am Rücken. Außerdem sah man stecknadelkopf- bis fünfpfennigstückgroße, blaurote Petechien am reichlichsten am Rücken, spärlicher an den Beinen, etwas reichlicher auf der Brust, der Stirn und der linken Wange, auch am linken Lidrande und auf beiden Conjunctiven. Am nächsten Tage war die Urticaria geschwunden. In den Papeln an der Stirn, den Händen, den Unterarmen und am Rumpfe erkennt man deutlich kleine Eiterpunkte. Am Nachmittag erfolgte der Tod.

Sektion: An der Insertion eines etwas verkürzten Sehnenfadens der Mitralis ein längliches, kleines Ulcus mit nekrotischem Grunde, im linken Vorhof ein von flachen, pilzförmigen Auflagerungen bedecktes Geschwür. Metastasen in den Nieren, in der Magen-, Darm-, Harnblasenschleimhaut, im Gehirn und den Netzhäuten. Auf der Haut zahlreiche blaue bis in die Subcutis reichende Petechien, die z. T. einen kleinen, bisweilen borkig eingetrockneten Eiterpunkt in der Mitte erkennen lassen.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Blut durch Kultur *Staphylococcus aureus*.

Histologischer Befund: Die untersuchten Hautstücke zeigen sowohl im Papillarkörper als in der Grenze dieses gegen die retikuläre Schicht, als endlich in der Subcutis umschriebene Herde. In allen tritt als wesentlichster, gleichmäßig wiederkehrender Befund, namentlich an mit polychromem Methylenblau gefärbten Schnitten, die Verstopfung der zu den betreffenden Bezirken gehörigen Arterienästchen und ihrer Verzweigung durch Kokkenmassen in die Erscheinung. Im Mittelpunkt der Erkrankung steht die intravaskuläre, genauer ausgedrückt, intraarterielle Ansiedlung der Krankheitserreger; sie sind nicht nur in dem zierlichen Capillargebiet des Papillarkörpers, sondern auch in den größeren Arterienästen der Subcutis zu finden. Speziell an einem der oberflächlich gelegenen Papillenherde macht der verstopfte Gefäßbezirk den Eindruck einer durch künstliche Injektion mit einer dunkelblauen Masse bewirkten Füllung. Die Papillen selbst sind geschwollen und mit einem zelligen Exsudat durchsetzt, dessen einzelne Elemente z. T. in feine Bröckel zerfallen sind. Die Oberhaut haftet hier nur locker, die tiefsten Retschichten sind gequollen und nehmen nur undeutliche Kernfärbung an. Staphylokokken sind in dichten Schwärmen zwischen die einzelnen Epithelzellenlagen eingedrungen und reichen bis an die Hornschicht heran. In sehr ausgiebiger Weise ist das Capillargefäßnetz des Unterhautfettgewebes von Staphylokokkenhaufen verstopft. Hier hat das in der Umgebung der verstopften Gefäße etablierte Exsudat einen ausgesprochen hämorrhagischen Charakter angenommen. An einem größeren, in der Subcutis gelegenen Arterienstämmchen und in dessen einzelnen Ästen ist die Gefäßwand teils in der ganzen Dicke, teils nur in einzelnen Schichten von zelligen, bakterielle Beimengungen enthaltenden Exsudatmassen durchsetzt und das Lumen durch Bakterienpröpfe und weiße oder gemischte Thromben verlegt. Von einem größeren in der Subcutis gelegenen Herd aus lassen sich bis in die benachbarten Haarbälge und die Körper einzelner Knäueldrüsen hinein Exsudatmassen mit freiliegenden Staphylokokken verfolgen. Die erkrankten Gefäßwände sind nicht nur für weiße, sondern auch für rote Blut-

körperchen durchgängig gemacht worden, und es ist zur Bildung hämorrhagisch eitrig Exsudate gekommen, die klinisch als Petechien mit eitrigem Zentrum imponierten. Es lagen also die Folgezustände einer Verschleppung der von der geschwürig zerfallenen Herzklappe ins Blut eingedrungenen Staphylokokken in das arterielle Gefäßgebiet der Haut vor, bei gänzlicher Unbeteiligung der Hautvenen.

Das jene Hautaffektion einleitende, bei der Aufnahme des Pat. beobachtete, als Erythema urticatum aufzufassende, später wieder geschwundene Exanthem ist gleichfalls mit der Invasion der Staphylokokken in das Gefäßgebiet der Haut in Verbindung zu bringen.

Fall 12. [Fraenkel²⁶] 1913.]

31jähriger Arbeiter am 3. X. 1908 aufgenommen, hat noch bis 30. IX. gearbeitet. Führt seine Erkrankung auf eine vor 3 Wochen erfolgte Durchnässung zurück und habe seitdem öfter gefroren, habe in letzter Zeit häufig an Furunkeln gelitten. Die Haut des Mannes ist blaß, über Rumpf und Extremitäten verteilt sieht man zahlreiche linsengroße blaurote Flecke mit rotem Hof. Am Herzen systolisches Geräusch, Milz eben palpabel. Am nächsten Tage auf dem Handrücken und den Vorderarmen zahlreiche stecknadelkopfgroße Pusteln mit rotem Hof. Abends Nackensteifigkeit, Lumbalpunktat steril. Tod nach 2 Tagen bei dauernd hohem Fieber.

Sektion: Am rechten Vorderarm, auf der Streckseite nahe der Hand, finden sich in einer Ausdehnung von 5 qcm von einem roten Hof umgebene Bläschen mit teils wasserhellem, teils eitrigem Inhalt; ebensolche Bläschen sitzen am linken Vorderarm und in der Gegend beider Schulterblätter. Im übrigen Sektionsbefund ist bemerkenswert: die Sehnenfäden der Mitralis sind hart und verdickt, an den Taschenklappen der Aorta gelbweiße, derbe Auflagerungen, 2 Klappen miteinander verwachsen. Im linken Vorhof ist das Endokard an mehreren Stellen nekrotisch. Metastatische Abscesse in der Schilddrüse, den Nieren, der Leber, der Dickdarmschleimhaut. Milzinfarkt.

Bakteriologischer Befund: Intra vitam und post mortem im Blut durch Kultur *Staphylococcus aureus* in enormer Menge. Im Urin Staphylokokken in Reinkultur.

Histologischer Befund: In einem erkrankten Hautstückchen findet sich ein dessen ganze Dicke durchsetzender, bis ins Unterhautgewebe reichender Absceß. Die Oberhaut ist durch ein aus roten Blutkörperchen, geschwollenen Oberhautzellen und mehrkernigen Leukocyten gebildetes Exsudat abgehoben. Im oberen Drittel des Herdes erkennt man ein längs getroffenes, von Staphylokokken und Leukocyten angefülltes Arterienästchen. Die den Absceß zusammensetzenden Zellen sind teils einkernig, mit großem, blassem, strukturiertem Kern und ziemlich breitem, homogenem Protoplasma, teils ausgesprochen polynucleär.

Die Hauterkrankung erscheint durch die erkrankte linke Herzhälfte bedingt, von der aus Einschwemmung der Erreger in den großen Kreislauf und Ansiedelung in den Hautgefäßen erfolgte. Diffuse Veränderungen der Haut in Form von über größere Strecken ausgedehnten Erythemen und Quaddeln haben hier völlig gefehlt.

Fall 13. [Fraenkel [l. c.] 1913.)

Bei 32jähriger, am 28. II. 1910 aufgenommener Pat. waren am 24. II. Wehen aufgetreten, denen am 25. II. ein zweimaliger Schüttelfrost gefolgt war. Am 26. II. Ausräumung des Uterus, am 27. II. abermals Schüttelfrost.

Die Haut zeigte an beiden Ellenbogenbeugen sowie am Rumpf vereinzelte bis linsengroße Papeln, rote Flecken und Hämorrhagien. Am Unterarm, Oberarm, Rücken und auf der Brust und am Abdomen zahlreiche Papeln. Außerdem

am Rücken, von der Kreuzbeingegend an aufwärts ein diffuses Erythem, das sich durch Fingerdruck zum Schwinden bringen läßt, wobei jedoch die Papeln rot bleiben. Am 2. März tritt am Rücken eine große Blase auf, der die Decke fehlt, ebenso Bläschen an der Stirn, nahe der Haargrenze. An beiden Augenlidern, sowie an der linken Seite des Nasenrückens geplatzte erbsen- bis bohngroße, z. T. eingetrocknete Bläschen. Auch an der linken Halsseite und der linken Manille finden sich solche. An der linken Hand, am 2. bis 4. Finger, subunguale Blutungen, eine ebensolche am Mittelfinger der rechten Hand. Am 3. März läßt sich beim Streichen über die Haut die oberflächliche Schicht in großen Stücken abziehen. Das ganze Gesicht und große Teile des Rückens sind von Epidermis entblößt. Im Gesicht und an den Extremitäten bilden sich dauernd pemphigusartige Blasen. Daneben besteht noch ein Erythem. Unter den von Epidermis entblößten Stellen sieht man petecchiale Blutungen. Am nächsten Tage hat die Blasenbildung noch mehr zugenommen, aber auch die Petecchien, so daß die Haut vollkommen rot gesprenkelt erscheint. Blutungen in beiden Conjunctiven. Das Gesicht ist fast völlig von Oberhaut entblößt, die teilweise in Fetzen herabhängt.

Sektion: Neben dem Hautbefund finden sich in allen Herzteilen, vornehmlich im rechten Ventrikel, zahlreiche stecknadelspitzen- bis stecknadelpkopfgroße, von einem roten Hof umgebene Absceßchen. An der rechten Aortenklappe, dicht vor der Verbindung mit der hinteren, ein erbsengroßer, eitrig erweiterter Herd. Beide Mitralsiegel zeigen an der Vorhoffläche schmutzigbraunrote, bröckelige, weiche Auflagerungen. Weiterer Sektionsbefund ergab: Uterus puerperalis, Endometritis necrotic., Endocardit. mitral. et aort. maligna. Abscess. metastat. myocardi, lienis, renum, cerebri.

Bakteriologischer Befund: Intra vitam im Blut außerordentlich große Mengen von *Staphylococcus aureus*. Kulturen von den der Epidermis beraubten Hautstellen bleiben steril.

Histologischer Befund: Untersucht wurde ein Hautstück, bei dem es bei Fehlen von Blutungen oder Absceßchen zur Abhebung der Oberhaut, also einer recht schweren Schädigung, gekommen war. Man sieht eine strotzende Fülle der in der Pars reticularis verlaufenden arteriellen Ästchen und der die Papillen versorgenden Zweige, eine nur hier und da erkennbare Schwellung der adventitiellen Zellen und eine Ablösung der Oberhaut bis in die Körnerschicht hinein. In einzelnen Zellen der letzteren Glykogentropfen. Im übrigen bietet die Haut, auch die elastischen Gebilde und die Anhangsorgane, nichts Bemerkenswertes. Nirgends im Gefäßapparate, weder in Arterien noch Venen, sind Bakterien zu finden.

Dieses überraschende negative Ergebnis erklärt F. dadurch, daß die, nach den zahlreichen Petecchien und petecchialen Pusteln zu schließen, in ungeheurer Menge in das Gefäßgebiet der Haut verschleppten Erreger neben ihrer zur Bildung dieser Herde führenden, auf direkte Ansiedelung in den Hautgefäßen zu beziehenden örtlichen Wirkung auch einen toxischen Effekt entfaltet haben, der sich in einer mehr diffusen, über große Strecken der Haut verbreiteten Schädigung der Haut geäußert und ein Krankheitsbild ausgelöst hat, das man kurz als Epidermolysen bezeichnen darf. Auch dort, wo die Haut makroskopisch ganz unverändert erschien, ließ sie sich in großer Ausdehnung fetzenweise abziehen.

Fall 14. (Fraenkel [l. c.] 1913.)

7jähriges, am 20. VII. 1909 aufgenommenes Mädchen, bei dem seit 8 Tagen an der Wange eine kleine Beule bestand, die das Kind immer wieder abkratzte. An der rechten Wange fand sich eine vom Mund zum Jochbogen reichende entzündliche Rötung, deren Mitte von einer geschwürig zerfallenen Stelle eingenommen war. Der ganze rechte Oberschenkel war geschwollen und schmerzhaft und ergab auf Probepunktion Eiter in der tiefen Muskulatur. Eröffnung, Kontrainsion,

Drainage. Am 24. VII. bildet sich ein kleiner Absceß am linken Ohr läppchen; das Wangengeschwür nimmt an Größe zu. Am 27. VII. treten stecknadelkopfgroße rote Flecke an der Haut der Arme und Beine auf. Tod am 28. VII.

Sektion: Zahlreiche bis linsengroße Absceßchen an der ganzen Körperhaut, die größten an der rechten Ferse. Daneben fand sich Endocarditis ulcerosa mitral. et tricuspis. Abscess. metastatici pulmon., myocardii, renum, hepatis. Osteomyelit. femor. dext.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Blut intra vitam zahlreiche Kolonien von *Staphylococcus aureus*.

Histologischer Befund: Die Untersuchung zweier Absceßchen, eines stecknadelspitzen großen in der Pars reticularis und eines etwas größeren beim Übergang in die Subcutis ergibt namentlich an letzterem Herd neben echten polymucleären Leukocyten zahlreiche große einkernige, als geschwollene Bindegewebszellen zu deutende Elemente. Viele von diesen sind mit Glykogen direkt beladen. Dies ist teils in Form feinsten Tröpfchen, teils mehr in groben Klumpen abgelagert. In ganz enormer Menge findet sich Glykogen in den Zellen des oberen Herdes, in den Leukocyten mehr staubartig, in den großen Zellen in Kugeln und Tropfen, die dem Kern bisweilen kappenartig aufsitzen. Als dritten Bestandteil erblickt man wenig dicht gelagerte Erythrocyten. Als wichtigster Befund ergibt sich, meist im Zentrum der Herde gelegen, entweder ein einzelner Arterienast oder ein Netz von Capillaren, aufs dichteste erfüllt mit Kokken, so daß eine Entscheidung darüber, ob außer ihnen noch zellige Elemente den Inhalt der verstopften Gefäße bilden, nicht getroffen werden kann. Auch extravasculär zwischen den Zellen Staphylokokkenhaufen.

Die Übereinstimmung des klinischen und anatomisch histologischen Bildes bezüglich der Veränderungen in der Haut war evident. Es bestanden nur graduelle Unterschiede. In der Hauptsache handelte es sich um distinkte kleine hämorrhagisch eitrig Herde, deren Entstehung auf bakterielle Verstopfung der ihr Zentrum einnehmenden arteriellen oder capillaren Gefäße zurückzuführen ist. Auch hier entstammte das septische Material dem linken Herzen, wodurch die direkteste Möglichkeit zum Transport in die Gefäße des großen Kreislaufs gegeben war.

Fall 15. (Fraenkel [l. c.] 1913.)

46jähriger, am 11. II. aufgenommener, an epileptischen Krämpfen leidender Mann, bei dem deshalb eine Trepanation vorgenommen war. Nach der Operation kontinuierliches hohes Fieber. Tod am 28. II. unter Erscheinungen der Sepsis.

Sektion: Bei dem kräftigen Manne fand sich an der linken großen und kleinen Zehe auf der plantaren Seite eine blaurote Verfärbung der Haut, die durch ein in das Haut- und Unterhautgewebe gesetztes Extravasat bewirkt war. Die Umgebung dieser Stelle war eitrig durchtränkt. Außerdem fand sich: Endocarditis maligna mitralis et aort. Abscess. metastat. myocardii, renum, hepatis, prostatae.

Bakteriologischer Befund: Die Leichenblutkultur ergab zahlreiche Kolonien des *Staphylococcus aureus*.

Histologischer Befund: Ein Hautstückchen war von multiplen Absceßchen durchsetzt. Diese lagen entweder an der Grenze von Papillarkörper und retikulärer Schicht oder in der Subcutis. Eines der oberen war gegen die Epidermis durchgebrochen, so daß diese völlig abgelöst war. Ein zu diesem Bezirk gehöriger Arterienast war von einem aus Leukocyten, roten Blutzellen und Kokken bestehendem Material erfüllt. Die Arterienwand war an einer Stelle völlig eitrig eingeschmolzen und von einem breiten hämorrhagisch-eitrig Wall umgeben. An anderen Herden sah man, teils in ihren Zentren, teils mehr randwärts, von dichten Kokkenpfropfen verstopfte Capillaren. Bisweilen sitzen solche Kokkenmassen in den Vasa vasorum von Arterienästchen, deren Lumen entweder nur wand-

ständige oder total obturierende gemischte Thromben aufwies. Im Fettgewebe der Subcutis finden sich ganze Capillarnetze durch Bakterienhaufen verlegt. An nach der Bestschen Methode gefärbten Schnitten erkennt man an dem in seiner Wand partiell eingeschmolzenen Arterienast außer dem zelligen ein feinnetziges fibrinöses Exsudat, das sich in das Gefäßinnere hinein verfolgen läßt. Die adventitiellen Zellen sind in große mononucleäre Elemente umgebildet, an die sich in dichten Haufen zusammenliegende, teils wohl erhaltene, teils zerfallene polynucleäre Leukocyten anschließen. Glykogen ist, wenn auch nicht in großer Menge, in feineren und gröberen Tropfen in beiden Zellarten abgelagert.

Über den Termin des Auftretens der bei der Sektion festgestellten, nur auf zwei Zehen beschränkten Hautveränderungen ist nichts bekannt. Es wurde einwandfrei bewiesen, daß die bei der makroskopischen Betrachtung als einfache Extravasate imponierenden Herde hämorrhagisch-eitrige, echte hämatogene Infektionen der Haut darstellten. Als in dieser Beziehung ausschlaggebender Befund galt der Nachweis der Krankheitserreger in den Blutgefäßen. Und zwar waren es auch hier die Arterienästchen und die zugehörigen Capillarbezirke, innerhalb deren die pyogenen Bakterien gefunden wurden. Diese hatten sich aber nicht nur auf diese Stätte beschränkt, sondern sich auch in den Vasa vasorum angesiedelt und zu Thrombenbildung geführt. An einer andern Arterie hatte sich im Anschluß an die intravasculäre Kokkenlagerung eine, wenn auch nicht auf die ganze Circumferenz des Gefäßes ausgedehnte, eitrige Durchsetzung desselben, eine Panarteritis purulenta entwickelt.

Fall 16. (Eigene Beobachtung. [Dermatol. Wochenschr. 1917, Nr. 3.])

Ein 32jähriger Mann erkrankte 2 Tage vor der Aufnahme unter Erkältungserscheinungen, die mit Niesen, Schnupfen, Bläschen auf der Zunge und Lippen-schleimhaut einhergingen. Vor 3 Tagen verspürte er abends starkes Jucken und Brennen über den ganzen Körper, besonders stark an den Ohren. Diese erschienen ihm eigentümlich geschwollen, schwer und brannten beim Berühren so stark, daß er im Bett nicht auf der Seite liegen konnte. Am Morgen des auf das Jucken folgenden Tages bemerkte er über den ganzen Körper verteilt stecknadelkopf- bis linsengroße rote Flecken, welche nicht mehr besonders juckten, aber ein etwas schmerzhaft brennendes Gefühl verursachten. Bei der Aufnahme bestanden die Beschwerden noch ungemindert fort, der Kranke klagt außerdem über Kopfweh, Benommensein und Hitzegefühl, Appetitlosigkeit und Schwächegefühl in den Beinen.

Es handelte sich um einen schwächlich gebauten Mann in mittelmäßigem Ernährungszustand. Über beide Lungen unregelmäßig verteilt hört man unreines Atmen mit bronchitischen Geräuschen. Die inneren Organe weisen im übrigen keinen krankhaften Befund auf. An beiden Ellenbogen und den Streckseiten beider Vorderarme ist die Haut mit ausgedehnten Psoriasisherden bedeckt, ebenso in über zwei Handflächen großer Ausdehnung die beiden Glutäen und der rechte Oberschenkel. An beiden oberen und unteren Extremitäten lassen sich vereinzelt psoriatische Primärefflorescenzen feststellen.

Über den ganzen Körper unregelmäßig verteilt, mit Ausnahme der Psoriasisherde findet, sich ein stecknadelkopf- bis pfennigstückgroßes erythematopapulöses Exanthem von hellroter Farbe, das sich, ohne eine besondere Vorliebe für Streck- oder Beugeseite zu erkennen zu geben, über den ganzen Körper ausdehnt. Handfläche und Fußsohle und besonders die Unterschenkel sind ebenfalls von der Erkrankung ergriffen. An manchen Stellen ist es zu einem Zusammenfließen mehrerer solcher Herde bis zu Talerstückgröße und selbst darüber hinaus gekommen. Der Rücken ist stärker befallen als Brust und Bauch, letzterer am wenigsten. Das Gesicht erscheint mit Ausnahme von Nase und Stirn frei. Die hellrote Farbe des Exanthems ist durch Druck nahezu vollständig zum Schwinden zu bringen.

Im weiteren Krankheitsverlauf, der in den ersten Tagen mit Fieber einherging, machte diese zunächst hellrote Farbe des Exanthems immer mehr einem bläulich-lividen Farbenton Platz, und diese Farbe ließ sich durch Glasdruck nicht mehr beseitigen. Der Juckreiz ist unterdessen geschwunden. Schließlich nahm das Exanthem einen bräunlichen, grün- und gelblichen Ton an, um dann allmählich gänzlich zu verschwinden.

Es handelte sich also um einen Krankheitsprozeß, der im Anschluß an eine Erkältung, unter lokalentzündlichem Ödem (Ohren) von kurzer Dauer, mit Jucken und Hitzegefühl begann, mit Staphylokokkämie einherging und im Laufe der nächsten 24 Stunden zu einem erythemato-papulösen Exanthem führte, welches alsbald hämorrhagisch wurde.

Bakteriologischer Befund: Aus einer intra vitam gewonnenen Blutkultur ließen sich Staphylokokken nachweisen.

Histologischer Befund: Die mikroskopischen Veränderungen sind gekennzeichnet durch ein Ödem des Papillarkörpers sowie der Cutis und der Gefäßwände und ihrer Umgebung. Diese Gefäßveränderungen reichen vereinzelt bis in die Gegend der Schweißdrüsen hinab, beschränken sich jedoch meist auf Cutis und Papillarkörper. Das Gefäßlumen ist z. T. prall gefüllt und stark erweitert, ebenso die Lymphspalten; die Endothelien sind auffallend geschwollen und treten weit in das Lumen vor. Dieses wird von zahlreichen Zellen ausgefüllt, z. T. direkt verstopft. Zwischen diesen meist aus polymucleären Leukocyten und wenigen Lymphocyten bestehenden Zellen finden sich nun hier und da Kokkenanhäufungen. (Staphylokokken.) Diese sind jedoch nicht wie beim Embolus in das Gefäß eingepreßt, sondern scheinen, in weniger festem Zusammenhang miteinander stehend, das Lumen auszufüllen. Die Gefäße und Lymphspalten sind von einem ausgedehnten Zellmantel umgeben, der hauptsächlich aus Rundzellen besteht, daneben, wenn auch weniger, aus Mastzellen. Plasmazellen sind in den Präparaten kaum vorhanden. Blutaustritt ist in den durchmusterten Präparaten nicht festzustellen, was sich jedoch aus dem Zeitpunkt der Excision des Materials — im Stadium des Erythems — erklärt. Es handelt sich demnach um ein Ödem des Papillarkörpers mit entzündlicher Infiltration der Blut- und Lymphgefäßwänden und lokaler Kokkenanhäufung. Ein entsprechendes Bild bietet ein zweites von einer anderen Hautstelle excidiertes Hautstück.

Nach dem klinischen Verhalten läßt sich der Fall als sekundäre Purpura auffassen, die im Anschluß an eine zur Staphylokokkeninfektion des Blutes führenden „Erkältung“ zunächst als erythematöses Vorstadium entstand und sich in Form von Petechien und Ekchymosen darstellte, die über den ganzen Körper relativ gleichmäßig verteilt waren.

Klinische Zusammenfassung.

Einschließlich meines eigenen Befundes habe ich im ganzen 16 Fälle von einwandfrei beobachteten und untersuchten Erkrankungen mit Hautmetastasen bei Allgemeininfektionen mit Staphylokokken feststellen können. Dazu kommen noch 3 weitere, später zu schildernde Fälle, bei denen zwar die an eine exakte Untersuchung zu stellenden Anforderungen in der einen oder andern Hinsicht nicht so ganz erfüllt sind, die jedoch in ihren Ergebnissen so weitgehende Übereinstimmung mit diesem oder jenem der oben angeführten Fälle bekunden, daß man sie auch noch hierher zählen darf. Seit der ältesten Veröffentlichung Unnas im Jahre 1894 sind also insgesamt 19 Fälle von metastatischen

Dermatosen bei Staphylokokken-Allgemeinfektionen bekanntgeworden. Diese Zahl umfaßt naturgemäß nicht alle Fälle dieser Erkrankung, sie vermag auch keinen — wenn auch nur annähernden — Anhalt von der Häufigkeit dieser Dermatose zu geben; denn einmal sind nicht alle Fälle in ihrem Zusammenhange richtig erkannt, und selbst wo das geschehen, sind sie nicht richtig untersucht worden. Denn es darf an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß der pathologische Anatom manchmal ja nur in ganz besonderen Ausnahmefällen geneigt ist, den Veränderungen an der Hautdecke eine mehr denn auf die Berücksichtigung der am Sektionstisch feststellbaren Befunde sich beschränkende Aufmerksamkeit zu schenken. Wenn trotzdem daran erinnert werden muß, daß wir gerade den Arbeiten der pathologischen Anatomen — die grundlegenden Untersuchungen Fingers sind unter Weichselbaums Leitung entstanden, die wertvollsten Beiträge in neuerer Zeit lieferte Eugen Fränkel — die Förderung von Histologie und Pathogenese dieses Krankheitsbildes verdanken und weiterhin berücksichtigen, daß doch wohl die zum Tode führenden Fälle in der Minderzahl sind, so dürfte die Zahl der metastatischen Dermatosen bei staphylogenen Allgemeinfektionen erheblich größer sein, als auf Grund der in der Literatur niedergelegten Fälle angenommen werden kann.

Vor eingehender Erörterung der oben angeführten Fälle und kritischer Verwertung der für Klinik und Histologie wichtigen Punkte möchte ich erst einen kurzen Überblick darüber geben, wie es etwa zu derartigen Dermatosen kommt.

Die Krankheit beginnt meist plötzlich im Anschluß an eine banale Angina, Erkältung oder an schon bestehende tiefgreifende Eiterherde oder Furunkel; häufig ist auch vor dem Auftreten der Hauterscheinungen irgendeine Eingangspforte des Erregers nicht bekanntgeworden und wird auch nachträglich nicht festgestellt (kryptogenetische Sepsis). Zum Entstehen einer generalisierten Staphylokokkenkrankung, die durch zahlreiche metastatische Abscesse charakterisiert ist, bedarf es des Eindringens der Kokken in die Blutbahn. Von einem der eben bezeichneten Herde aus können die Staphylokokken auf dem Umwege über das Lymphgefäßsystem unter Erscheinungen der Lymphangitis oder Lymphadenitis in die Blutbahn gelangen, oder aber durch direkten Einbruch, sei es, daß die Spaltpilze die Venenwände durchsetzen, sei es, daß die eitrige Entzündung bis an die Venen vordringt und in diesen zu Thrombose führt. Die im weiteren Verlauf eitrig einschmelzenden Thromben bröckeln ab und geben, mit der Blutspur mitgerissen, den Anlaß zu multiplen Metastasen. Der letztere Modus ist nach Neißer und Lippstein⁶⁷⁾ der häufigst beobachtete. Bleiben die Thrombepartikel nicht unter Bildung von Infarkten in den Lungen hängen, so

gelangen sie in das linke Herz; hier bleiben sie häufig an den Klappen haften und verursachen dort das Krankheitsbild der ulcerösen Endokarditis. Die eitrig zerfallenden Klappenauflagerungen gelangen alsbald in den großen Kreislauf und bilden die Ursache der multiplen metastatischen Herde. Die rein mechanische Erklärung der Metastasen auf embolischem Wege reicht aber nicht für alle Fälle aus. Daneben muß man an durch das Staphylokokkentoxin verursachte Gewebeschädigungen denken, auch daran, daß in das Blut injizierte Kokken von den Gefäßendothelien aufgenommen werden (Wyssokowitsch) und auf diesem Wege schließlich zu lokalisierten Veränderungen führen. Unter diesen Metastasen bleiben diejenigen an der Hautdecke an Häufigkeit hinter denen anderer Organe, insbesondere der Nieren, bei weitem zurück (Fränkel l. c.).

Alter und Geschlecht der Kranken.

Von beiden Geschlechtern wurde das männliche häufiger befallen. Auf 9 erkrankte männliche kamen 7 erkrankte weibliche Personen. Dem Alter nach waren:

Erkrankt:	♂	♀	Σ	♂	♀	Σ Gestorben:
0—1	1	1	2	1	1	2
2—10	1	1	2	1	1	2
11—20	1	1	2	1	1	2
21—30	2	1	3	1	1	2
31—40	3	2	5	2	2	4
41—50	1	1	2	1	—	1
	9	7	16	7	6	13

Die Erkrankung verteilt sich in den ersten beiden Jahrzehnten gleichmäßig auf beide Geschlechter, während in den beiden nächsten Dezenen die männliche Erkrankungsziffer überwiegt. Zunächst erscheint es nicht recht verständlich, warum ein Erreger, der erfahrungsgemäß seine deletäre Wirkung gegenüber der Gattung „Mensch“ ohne Rücksicht auf Geschlechtsunterschiede ausübt, im vorliegenden Falle das männliche Geschlecht bevorzugen sollte. Dieser scheinbare Widerspruch wird verständlich, wenn man in der Aufstellung näher nachforscht, woher diese Differenz stammt. Bis zum 20. Jahre verteilt sich die Mortalität und Morbidität gleichmäßig auf beide Geschlechter. Zwischen dem 21. und 50. Jahre überwiegt das männliche Geschlecht um ein Drittel (6 : 4). Die Ursache darf man — ähnlich wie in der allgemeinen Pathologie — wohl in den häufigeren Infektionsgelegenheiten erblicken, die den Männern im Berufsleben erwachsen. Auf die Rolle, welche beim weiblichen Geschlecht der Abort mit seinen gesteigerten Infektionsmöglichkeiten spielt, sei hier nur kurz hingewiesen, da bei ihm Strepto-

kokkenerkrankungen eine größere Rolle spielen. In 3 der 16 Fälle ging die Erkrankung in Genesung aus, eine Feststellung, die bei Besprechung der Prognose noch berücksichtigt werden wird.

Kurze klinische Übersicht. (Krankheitsbeginn.)

Die obenstehende Übersicht über sämtliche bisher zur Beobachtung gekommenen und histologisch sowie bakteriologisch genau untersuchten Fälle von Hauterkrankungen bei Allgemeininfektionen mit Staphylokokken zeigt ein klinisch reichhaltiges Bild.

Als Allgemeinsymptome bei Beginn der Erkrankung lassen sich feststellen: Erscheinungen des akuten Gelenkrheumatismus mit später einsetzender Komplikation von seiten der Meningen und Lungen (Unna), Furunkel der Stirn mit hoch fieberhaften Allgemeinerscheinungen (Meyer), Furunculose im Anschluß an heftigen Bronchial- oder Darmkatarrh bei Säuglingen (Finger), akute Endokarditis (Finger), Halsphlegmone mit nachfolgender Pleuropneumonie (Finger), kleine eiternde Verletzung am Fuß mit nachfolgender Allgemeininfektion (Lebet), Knochen- und Schleimbeutelabscesse, sowie Urethritis und Epididymitis bei kryptogenetischer Staphylokokkenpyämie (Biland), Dickdarmkatarrh mit nachfolgender Allgemeininfektion (Strandberg), Abort mit anschließender chronischer Staphylokokkensepsis (Werther), rheumatische Beschwerden in den Beinen, Erkältung und im Anschluß daran Herzerscheinungen, Abort mit anschließender akuter Allgemeininfektion, Wangengeschwür mit anschließender Allgemeininfektion, Gehirnoperation mit nachfolgender Allgemeininfektion (Fränkel), „Erkältung“ mit nachfolgender Allgemeinerkrankung und Purpura (eigene Beobachtung).

Ordnet man diese „auslösenden“ Ursachen nach gemeinsamen Gesichtspunkten, so findet man an erster Stelle von der äußeren Haut ausgehende Veränderungen (Meyer, Finger, Lebet, Fränkel), im Anschluß an Verletzungen oder spontan entstandene Geschwüre, Abscesse und Furunculosen. An Häufigkeit ihnen gleichstehend banale sogenannte Erkältungskrankheiten (Unna, Fränkel), Gelenkrheumatismus, „Erkältungen“, dann folgen Aborte (Fränkel, Werther), sowie Dickdarmkatarrhe der Säuglinge (Finger). Diese Aufstellung stimmt überein mit jenen den Allgemeininfektionen mit Staphylokokken vorhergehenden Erkrankungen und läßt demnach keinen Rückschluß auf besondere Neigung einer der oben aufgeführten zu Hautmetastasen zu. Im Gegenteil, man darf nach den Äußerungen so erfahrener Kenner dieser Dermatosen, wie Fränkel [in Übereinstimmung mit Lenhartz⁵⁸⁾] annehmen, daß es nur in einem Bruchteil aller Fälle zu Hautmetastasen kommt. Es kann jedoch als feststehend gelten, daß die Hautmetastasen bei Staphylomykosen viel häufiger auftreten

als bei anderen Allgemeininfektionen, insbesondere bei Streptomykosen; denn sie überwiegen in Fränkels Material (5 : 2), obwohl die Zahl der auf Rechnung der Streptokokken zu setzenden schweren akuten Allgemeininfektionen in seinen Sektionsfällen bei weitem überwiegt (l. c.).

Das Auftreten des Exanthems auf der Haut.

Nach mehr oder weniger langem Bestand der primären Erkrankung kommt es dann meist plötzlich zum Auftreten des Exanthems und damit in den meisten Fällen zu dem durch dauerndes, meist hohes kontinuierliches oder remittierendes Fieber und erhebliche Störungen des Allgemeinbefindens charakterisierten Krankheitsbild, das unter dem Namen der Spesis genugsam bekannt ist, so daß von seiner Schilderung hier Abstand genommen werden darf. Mehrfach war aber auch das Auftreten des Exanthems das erste Anzeichen der Erkrankung.

Die Erscheinungen an der äußeren Decke treten in mannigfacher Form auf. Als initiale Symptome sind ausgedehnte, flüchtige Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung beschrieben; daneben treten auch masernähnliche Exantheme auf¹⁶⁾. Recht häufig wird im Beginn ein Erythem gefunden, das teils vereinzelt, teils gruppiert oder diffus verteilt als blaurote, stecknadelkopf- bis linsengroße, in meinem Falle selbst bis pfennigstückgroße, auf Druck verschwindende Flecken auftritt und — wenn vereinzelt vorhanden — häufig noch von einem roten Hof umgeben ist. (Fränkel). Von Werther und Finger wurde ein roseolähnliches, fleckiges, akut auftretendes Erythem vorgefunden, das oft in großer Zahl als Roseola elevata erscheint (Finger). Im Zentrum dieser Erythemflecke läßt sich häufig schon sehr bald eine Hämorrhagie feststellen (Fränkel), so daß eigentümliche, flohstichartige Efflorescenzen von blaßroter Farbe mit blasser Peripherie und einer der scheinbaren Stichstelle entsprechenden zentralen hämorrhagischen Umwandlung in die Erscheinung treten (Lebet). Eine besondere Form ist dann noch als urticarielles Erythem von Fränkel beobachtet worden, ein Befund, der in seinem Beginn meinem eigenen Falle sehr ähnlich gewesen sein muß. Ein derartiger, als „Nesseln“ von den Kranken geschilderter und empfundener Zustand vermag manchmal durch das Jucken und Brennen, das sich meist mehr oder minder über den ganzen Körper ausdehnt, das Allgemeinbefinden erheblich zu stören, zumal er häufig das erste Symptom der beginnenden Allgemeininfektion ist. Von Unna, Finger, Lebet, Werther, Fränkel und mir wurden bei insgesamt 9 von 16 Fällen derartige Erytheme beobachtet. Als initiale Symptome der eingetretenen Allgemeininfektionen überwiegen sie daher an Zahl bei weitem die gleich zu schildernden andersartigen, an der Hautdecke auftretenden Veränderungen, ja man darf wohl damit rechnen, daß sie eigentlich in jedem Falle zu einer bestimmten

Zeit vorhanden sind. Zu dieser Annahme ist man um so mehr berechtigt, wenn man bedenkt, daß vielfach diesem doch meist die Kranken nicht störenden Symptom nur wenig Beachtung geschenkt wird, bzw. die Fälle erst nach Abklingen oder auch Weiterentwicklung desselben in ärztliche Behandlung kommen. Ein Fall von Meyer (l. c.) der als Initialexanthem kleine stippehenförmige, petechienartige Punkte darbot, ist wohl in diesem Sinne zu verwerthen. Zu dieser Vorstellung ist man auch vielfach gezwungen, da in der Mehrzahl der Fälle sich sehr schnell aus dem erythematösen die Bilder des hämorrhagischen und vesiculopustulösen Stadiums der Efflorescenzen zu entwickeln pflegen. In meist sehr kurzer Zeit, höchstens 24 Stunden — von Fränkel (l. c.) wurde ein Fall beobachtet, wo in wenigen Stunden die stecknadelkopfgroßen roten Flecke sich zu zahlreichen linsengroßen Absceßchen umgewandelt haben müssen — pflegt in foudroyant und dann allerdings stets tödlich verlaufenden Fällen diese Umwandlung sich zu entwickeln. Sie hat dadurch für die Prognosenstellung eine gewisse Bedeutung erlangt, auf die weiter unten noch näher eingegangen werden muß.

Was nun die anderen Primärexantheme betrifft, so stehen bezüglich der Häufigkeit ihres Auftretens den Erythemen die papulösen Efflorescenzen am nächsten. Sie treten als vereinzelte, hanfkorn- bis linsengroße Papeln von lebhaft roter Farbe auf. Ihre Umgebung ist meist normal, kann aber auch in einem zarten roten Hof bestehen (Finger). Entwickeln sich derartige Infiltrate, denn um solche handelt es sich, in den tieferen Lagen der Hautdecke, an der Cutis-Subcutisgrenze, so imponieren sie als knotenartige Herde, die den Knoten des Erythema nodosum sehr ähnlich sein können (Biland). Über ihnen ist die bedeckende Haut lebhaft rot bis blaurot gefärbt, meist infiltriert und auf Druck schmerzhaft (Lebet, Strandberg). Die Knoten treten entweder vereinzelt als harte abgerundete oder unregelmäßige und isolierte Herde auf (Biland), oder als kleinste Ketten aneinanderliegend auf verschieblicher Unterlage, wie dies in einem Falle von Lebet beschrieben ist. Ihre Größe ist verschieden, von Kirschkern- bis Hühnereigröße und darüber.

Von vornherein eitrige Efflorescenzen treten demgegenüber an Bedeutung als Initialexanthem zurück. Lediglich Lebet erwähnt spitze, resistente Pusteln in Stecknadelkopfgroße, die von einem blaßroten schmalen Hof umgeben und vereinzelt genabelt waren. Er weist allerdings ausdrücklich darauf hin, daß neben diesen Pusteln auch blaßrote Flecken, kleinste Papeln und selbst kirschkerngroße Knoten in geringer Anzahl bestanden haben, was vielleicht dazu berechtigt, auch diese eitrigen Efflorescenzen als bereits umgewandelte initiale Erytheme anzusprechen.

Die beiden Fälle von multipler Furunculose bei 4 Wochen alten Säuglingen (Finger) möchte ich im Sinne der vorstehenden Betracht-

tung nicht verwerten. Einmal bestanden diese Veränderungen hier verhältnismäßig lange, von 1 bzw. 3 Wochen vor dem Tode ab, und dann darf man sich mit Recht auch vorstellen, daß ja wohl jeder Furunkel, auch der größte, in einem bestimmten Zeitpunkt seiner Entwicklung als Erythemfleck bzw. erythematöse Papel erscheint.

Zusammenfassend möchte ich daher annehmen, daß bei frühzeitiger Beobachtung sich in jedem Falle von metastatischer Staphylokokken-erkrankung der Haut ein erythematöses Stadium als Beginn des Exanthems feststellen läßt. Dieses tritt mit einer gewissen Regelmäßigkeit am Rumpf und den Extremitäten auf, während Gesicht (Fränkel) und vor allem die Schleimhäute des Mundes (Strandberg) und die Genitalien (Werther) nur ausnahmsweise befallen zu werden scheinen. Hingegen ist von Fränkel in zwei Fällen auf die Mitbeteiligung der Augenbindehaut hingewiesen worden, sei es im Sinne einer einfachen Conjunctivitis, sei es in Form von Blutungen in die Conjunctiva. In den Fällen mit diffusem Exanthem lokalisierte sich dieses besonders am Rumpf. Brust, Bauch und Rücken sind in fast gleichem Maße beteiligt. Von einem gewissen prognostischen Wert ist die Feststellung, daß in den Fällen von Biland und Strandberg, die nicht mit Tod endigten, die bei beiden Kranken festgestellten knotenförmigen, in der Tiefe der Haut sitzenden Infiltrate lediglich an den Extremitäten, an den oberen, und besonders den unteren aufgetreten sind. Bei Strandberg war außerdem noch die äußere Wange und die Zungenschleimhaut ergriffen, dagegen blieb der Rumpf in diesen beiden Fällen während der ganzen Zeit der Erkrankung frei von Veränderungen. Man wird hier unwillkürlich zu der Annahme gedrängt, daß einmal die Verhältnisse für die auf dem Blutweg eingeschwemmten Erreger in den Extremitäten günstigere sind(?) oder aber, was wahrscheinlicher sein dürfte, daß bei der bei weitem größeren Blutmenge, die Kopf und Extremitäten zuströmt, die Erreger in diesen Gefäßen in absolut größerer Menge herangeführt werden(?).

Weiterer Verlauf des Exanthems.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung macht das initiale Exanthem eine Reihe von Umwandlungen durch, die in der zeitlichen Aufeinanderfolge ihrer Art und ihres Auftretens für die Prognosenstellung von entscheidender Bedeutung sind. In 8 von den mit anfänglichem Erythem verlaufenen Fällen entwickelten sich aus den erythematösen Efflorescenzen kleine stecknadelkopf- bis linsen- und selbst pfennigstückgroße mit opakem Inhalt gefüllte Pusteln und Absceßchen; im Zentrum der erythematopapulösen Herde entstanden stecknadelkopfgroße Eiterpunkte mit rotem Hof oder auch nicht geröteter und nicht infiltrierter Umgebung. Rechnet man zu diesen Fällen die beiden mit

multipler Furunkelbildung einhergehenden Fälle — nach dem Obengesagten kann man ja auch diese Furunkel als Weiterbildung eines erythematösen Vorstadiums ansehen — und den von vornherein mit kleinster Pustelbildung zur Beobachtung gekommenen Fall Lebet, so haben von den zum Exitus gekommenen 13 Fällen im ganzen 11 diese Umwandlung des Erythems in Pustelbildung durchgemacht. Der von Fränkel beschriebene Fall 15 ist leider nicht zu verwerten. Bei diesem ebenfalls verstorbenen Kranken, wo auf dem Sektionstisch lediglich eine blaurote Verfärbung der plantaren Seite der kleinen und großen Zehe des linken Fußes festgestellt werden konnte, waren über die Zeit des Auftretens dieser Veränderungen keine Aufzeichnungen vorhanden. In einzelnen Fällen, wo der Krankheitsprozeß sich besonders schnell entwickelte und einige Zeit andauerte, ist es auch zu Fieber, Gangrän und Nekrose gekommen.

Es erübrigt sich nun noch, näher auf den von Fränkel ausführlich beschriebenen und wegen seiner außerordentlichen Seltenheit im Bilde wiedergegebenen Fall 13 einzugehen. Während in all den übrigen zum Tode führenden Fällen es zu eitriger Umwandlung des Exanthems gekommen ist, traten hier ausgedehnte pemphigusartige Blasenbildungen auf. Die oberflächliche Haut ließ sich in großen Stücken abziehen und die gleichzeitig aufgetretenen subcutanen Blutungen verliehen dem Ganzen ein Aussehen, das man sonst nur bei Streptokokken-einwirkung zu sehen gewohnt ist. Auf das Eigenartige dieses Falles wird bei Besprechung der Pathogenese der Hautmetastasen bei Staphylokokkensepsis noch zurückzukommen sein.

In einem auffälligen Gegensatz zu diesen nahezu übereinstimmenden Befunden stehen die Veränderungen, die das primäre Exanthem bei den nicht zum Exitus gekommenen Fällen durchgemacht hat. Zunächst der von mir beobachtete Fall 16. Es hatte sich am 2. Krankheitstag ein über den ganzen Körper verteiltes, erythematopapulöses Exanthem entwickelt, das, ohne eine besondere Vorliebe für Streck- oder Beuge-seite zu erkennen zu geben, sich auch auf Handfläche und Fußsohle ausdehnte. Hier begann nun am Tage nach der Krankenhausaufnahme die Umwandlung der hellroten Farbe des Erythems in eine bläulich-livide, die sich durch Glasdruck nicht mehr beseitigen ließ; dem Erythem war eine Hämorrhagie gefolgt, die, ohne irgendwo eine eitrige Einschmelzung zu zeigen, einen bräunlichen, dann grünen und gelblichen Farbenton annahm, um allmählich ganz zu verschwinden. Das Fieber hatte alsbald nachgelassen.

Den beiden anderen Fällen (Biland, Strandberg), die in Genesung ausgegangen, ist gemeinsam vor allem das Auftreten vereinzelter Knoten und Infiltrate, die sich hauptsächlich auf die Extremitäten beschränkt haben. In beiden Fällen kam es, nach Eröffnung bzw.

Ausheilung der die Sepsis auslösenden Erkrankungsherde, unter Fieberabfall zum allmählichen Rückgang und zu Resorption bzw. Einschmelzung der Infiltrate. Nur vereinzelt ist es bei Fall 9 zu Vesicopustelbildung gekommen.

Ich fasse die vorher dargestellten für den

Ausgang der Erkrankung und die Prognose

entscheidenden Momente zusammen. In den zum Tode führenden Fällen erfährt das ausgedehnt entwickelte Erythem eine Umwandlung, die sich im Auftreten zahlreicher eitriger Bläschen und Pusteln, besonders im Zentrum der erythematösen Herde charakterisiert. Tritt diese eitrige Umwandlung nicht ein, bilden sich die nur vereinzelt aufgetretenen erythematopapulösen Effloreszenzen zurück, oder wandelt sich das Erythem in Hämorrhagien um, ohne daß miliare Eiterbildung eintritt, so pflegt die Erkrankung in Genesung auszugehen. Von außerordentlicher Bedeutung für die Prognose ist weiterhin noch die zeitliche Differenz zwischen dem mehr oder weniger frühen Auftreten des Exanthems im Vergleich zu dem Zeitpunkt seiner eitrigen Umwandlung. Im allgemeinen läßt sich aus den zusammengestellten Beobachtungen folgendes ablesen: Je frühzeitiger das Exanthem nach Krankheitsbeginn auftritt und je schneller es sich dann in pustulöse Effloreszenzen umwandelt, um so schlechter ist die Prognose. In der Mehrzahl der zum Exitus gekommenen Fälle, in welchen ein Erythem die Veränderungen an der Hautdecke einleitete, trat dieses drei- bis einmal 24 Stunden vor dem Tode auf und wandelte sich in nur wenigen (bis 24) Stunden vor dem Tode in ein eitriges um. Mit andern Worten: Sämtliche Fälle, die dieses Verhalten des Exanthems zeigten, kamen zum Exitus; die Prognose muß also in allen derartigen Fällen als absolut infaust gestellt werden. Es handelt sich dabei anscheinend um enge Zusammenhänge zwischen der Virulenz der Erreger und ihrer Einwirkung auf den Organismus im allgemeinen, die uns in den Veränderungen an der äußeren Decke gleichsam ad oculos demonstriert wird. Mit dieser Entwicklung zu den Formen schwerster Sepsis geht naturgemäß das allgemeine Krankheitsbild Hand in Hand — auch dieses trägt zur Sicherung der Prognose bei. Darauf einzugehen kann jedoch hier nicht meine Aufgabe sein.

Bakteriologische Untersuchung.

Die bakteriologische Verarbeitung des steril entnommenen Arterienblutes ergab in mehreren Fällen bereits intra vitam den *Staphylococcus pyogenes aureus* (Meyer, Fränkel, Gans). Im ganzen wurde er in 13 von 16 Fällen als Erreger festgestellt, zweimal findet sich lediglich die Angabe Staphylokokken ohne nähere Kennzeichnung,

während in einem Falle (Strandberg) der *Staphylococcus pyogenes albus* gefunden wurde. Neben Untersuchung des Venenblutes spielt bei Kulturversuchen die Aspiration von Effloreszenzeninhalt die Hauptrolle. Es gelingt hier manchmal bei negativem Ergebnis der ersteren, noch ein brauchbares Resultat zu erzielen; selbstverständlich nur bei Wahrung aller Kautelen bezüglich Entnahme des Materials. Unna (l. c.) züchtete den *Staphylococcus pyogenes aureus* aus einem Exanthemfleck; auch aus den Papeln gelang es, die Erreger auf Agarnährböden zum Wachstum zu bringen (Finger, Strandberg). Die Feststellung des Erregers in den eitrig umgewandelten Effloreszenzen, in Pusteln, miliaren Abscessen ist stets gelungen. Eine besondere Rolle spielt bei den zur Sektion gekommenen Fällen die Blutentnahme aus dem Herzen, die — wenn frühzeitig angestellt — auch zu einem brauchbaren Ergebnis führt. Die Beweisfähigkeit dieser letzteren Methode ist eine Zeitlang angezweifelt worden. Nach den umfangreichen Kontrolluntersuchungen, die von Fränkel u. a. wiederholt angestellt worden sind, kann ihre Brauchbarkeit aber nicht mehr in Abrede gestellt werden. Positive Ergebnisse aus Abscessen innerer Organe (Milz, Lunge) haben ihre Bedeutung, kommen aber für die praktische Diagnostikstellung nicht in Betracht.

Eine besondere Erwähnung verlangt noch der Fingersche Fall 6. Hier wurden aus dem Phlegmoneneiter und dem Herzblut neben dem *Staphylococcus pyogenes aureus* auch Streptokokken gezüchtet, während aus den Hauteffloreszenzen (Roseolen) nur der erstere zur Entwicklung kam und daher für die Veränderungen verantwortlich gemacht werden darf.

Besonderer Wert ist auf die frühzeitige Blutentnahme möglichst bald nach Auftreten des Exanthems zu legen; denn in dem von mir beobachteten Falle gelang der Nachweis nur in wenige Stunden nach dem Auftreten der ersten Erythemflecke entnommenem Blut, während 48 Stunden später das Ergebnis negativ blieb.

Diese Verhältnisse dürften eine Erklärung darin finden, daß der Staphylokokkus im Gegensatz zum Streptokokkus — worauf besonders Jochmann⁴⁶⁾ hingewiesen hat — das Blut mehr als Transportmittel denn als Nährboden zu benutzen pflegt. Wie außerordentlich aber diese Überschwemmung des Blutes mit Staphylokokken zu einem bestimmten Zeitpunkt sein kann, zeigt der Fränkelsche Fall¹³⁾, wo in einem Tropfen Blut, der mit 2 ccm Agar vermischt in eine Petrischale ausgegossen wurde, nicht weniger als 560 Kolonien zu zählen waren, ein Befund, der an Streptokokkensepticämien erinnert, und der ja auch in seinem klinischen Verhalten — ausgedehnte pemphigusartige Blasenbildung über dem ganzen Körper ohne histologische Grundlage — die hohe toxische Wirkung zum Ausdruck brachte.

Pathologische Anatomie.

Die zur Sektion gekommenen Fälle weisen neben den Hautbefunden ausgedehnte Veränderungen der inneren Organe auf. Bezüglich ihrer Häufigkeit steht hier die Endokarditis an erster Stelle. Sie wird bei 13 Fällen 6 mal gefunden, und zwar handelt es sich um schwerste, eitrige, ulceröse und nekrotisierende Prozesse am Endokard sowohl als an Herzklappen- und Sehnenfäden.

Dieser Befund muß bei Hautveränderungen, die lediglich einer hämatogenen Schädigung ihre Entstehung verdanken, eigentlich selbstverständlich erscheinen. Ebenso wie in der Haut finden sich metastatische Eiterherde so gut wie in allen inneren Organen. Herzmuskel (Unna, Meyer, Fränkel), harte und weiche Hirn- und Rückenmarkshäute (Fränkel, Finger, Unna), die Nieren vor allem (Meyer, Finger, Lebet, Fränkel, Werther), ferner Lunge, Herzbeutel, Leber, Darm, Milz, Muskeln, Knochen, Prostata, Uterus, Harnblasenschleimhaut, Schilddrüse, Netzhaut (Fränkel) sind befallen, kurz ein Befund, wie er den meisten anderen ohne Hautveränderungen einhergehenden Fällen von Staphylokokkensepsis entspricht, nur vielleicht in größerer Mannigfaltigkeit.

Im Gegensatz hierzu halten sich die Veränderungen in den zur Heilung gekommenen Fällen in bescheidenen Grenzen. Biland stellte Staphylokokkenmetastasen im Knochen (Osteomyelitis des Akromion), Schleimbeutel (Bursitis suprapatellaris), Nebenhoden und Urethra fest bei klinisch normalem Herzbefund. Auch in dem von Strandberg und dem von mir beobachteten in Heilung ausgehenden Falle waren Veränderungen am Kreislaufapparat nicht festzustellen. Alles in allem darf man daher Mitbeteiligung des Kreislaufapparates bei den zum Tode führenden Fällen als in gewisser Hinsicht charakteristisch ansehen.

Histologische Zusammenfassung.

Die Veränderungen an der Haut werden durch ein lokalisiertes oder diffuses, z. T. flüchtiges, z. T. längere Zeit bestehendes Erythem eingeleitet. Dementsprechend sind auch die histologischen Veränderungen in diesem Stadium verschieden stark ausgeprägt. In dem frühesten zur Beobachtung gekommenen Falle, den ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, war das Erythem gekennzeichnet durch ein Ödem des Papillarkörpers, sowie der Cutis und besonders durch deren Gefäßveränderungen. Diese reichen vereinzelt bis in die Gegend der Schweißdrüsen hinab, beschränken sich jedoch meist auf Cutis und Papillarkörper. Das Gefäßlumen ist z. T. prall gefüllt und stark erweitert, ebenso die Lymphspalten; die Endothelien sind auffallend geschwollen und treten weit in das Lumen vor. Dieses wird von zahlreichen Zellen ausgefüllt, z. T. direkt verstopft. Zwischen diesen, meist aus polynucle-

ären Leukocyten und wenigen Lymphocyten bestehenden Zellen finden sich nun hier und da Kokkenanhäufungen. Diese sind jedoch nicht, wie beim Embolus, in das Gefäß eingepreßt, sondern scheinen, in weniger festem Zusammenhang miteinander stehend, das Lumen auszufüllen. Die Gefäße und Lymphspalten sind von einem ausgedehnten Zellmantel umgeben, der hauptsächlich aus Rundzellen besteht; daneben, wenn auch weniger, aus Mastzellen, während Plasmazellen kaum vorhanden sind. Blutaustritt ist in diesem Stadium noch nicht festzustellen.

Einen Schritt weiter führt der von Fränkel beobachtete Fall 11. Hier zeigten sich sowohl im Papillarkörper als an der Grenze dieses gegen die retikuläre Schicht, als endlich in der Subcutis umschriebene Herde. In allen diesen Herden tritt als wesentlichster gleichmäßig wiederkehrender Befund die Verstopfung der zu den betreffenden Bezirken gehörigen Arterienästchen und ihrer Verzweigungen durch Kokkenmassen in die Erscheinung. Die Papillen selbst sind geschwollen und mit einem zelligen Exsudat durchsetzt, dessen Elemente z. T. in feine Bröckel zerfallen sind. Während in dem vorher beschriebenen Falle Veränderungen der Oberhaut noch nicht feststellbar waren, waren sie hier schon deutlich zu sehen. Die Oberhaut haftet hier nur locker, die tiefsten Reteschichten sind gequollen und nehmen nur undeutlich Kernfärbung an. Staphylokokken sind in dichten Schwärmen zwischen die einzelnen Epithelzellenlagen eingedrungen und reichen bis an die Hornschicht heran. In sehr ausgiebiger Weise ist das Capillargefäßnetz des Unterhautfettgewebes von Staphylokokkenhaufen verstopft. Auf diese Beteiligung der Gefäße des subcutanen Fettgewebes hat auch Finger (l. c.) besonders hingewiesen. Das in der Umgebung der verstopften Gefäße etablierte Exsudat hat bereits einen ausgesprochen hämorrhagischen Charakter angenommen.

Aus diesem Zustand entwickelt sich vielfach unmittelbar das pustulös-ulceröse Stadium. Unter bestimmten gleich näher zu erörternden Umständen gehen diesem jedoch noch papulöse und knötchenförmige Efflorescenzen voraus, die manchmal gleichzeitig mit dem Erythem, manchmal erst nach diesem hervortreten. Was sich klinisch als Papel darstellt, besteht anatomisch im wesentlichen in miliaren Abscessen der tiefen Schichten des Stratum reticulare cutis (Finger). Die Epidermis und die obersten Cutisschichten sind normal (Lebet, Biland), nur stellenweise findet sich eine Vermehrung der fixen Bindegewebszellen und leichte Lymphocyten- oder Leukocyteninfiltration. In den tieferen Schichten der Cutis, und besonders in der Subcutis fand sich meist ein großer runder oder ovaler Infiltrationsherd. Die Grenzen waren ziemlich unregelmäßig bei Lebet und Biland, scharf abgesetzt bei Finger. Es fanden sich, zwischen den Bindegewebsbündeln eingelagert, diese auseinanderdrängend und teilweise ersetzend, Herde von

spindelförmiger bis rundlicher Gestalt, die von dicht beieinander stehenden gut erhaltenen Eiterzellen gebildet wurden (Finger). An der Peripherie bestanden sie aus kleinen Rundzellen und aus großen mit mehr oder weniger epitheloidem Kern. Aber die große Mehrzahl und besonders die Zellen des Zentrums waren Leukocyten. Die elastischen Fasern waren besonders im Zentrum geschwunden, desgleichen die kollagenen Fasern: kurz, es handelte sich um kleine subcutane Abscesse (Finger, Lebet, Biland), in denen man nach Gram Diplokokken in verschiedener Menge in Haufen oder vereinzelt nachweisen konnte.

In manchen dieser Absceßchen waren die Kokken noch innerhalb der Blutgefäße eingeschlossen, auf deren Lumen beschränkt; in anderen Fällen indessen hatte bereits die Auswanderung der Kokken aus den Blutgefäßen, die Überwanderung in das eitrige Infiltrat begonnen. Bedeckt waren diese miliaren Abscesse von Epidermis, Rete Malpighi, Stratum papillare und den obersten Schichten des Stratum reticulare cutis. Die Papillen waren etwas zellreicher, sonst aber normal. Finger (l. c.) konnte diese Absceßchen auch mitten im Fettgewebe, nach allen Richtungen noch von normalen Fettzellen umgeben, nachweisen. Es handelt sich dabei um eine runde Anhäufung von zahlreichen dichtgedrängten polynucleären Leukocyten, die in den Randpartien noch wohl erhalten, gegen das Zentrum hin zerfallen und reichlich mit kleinen Körnchen und Detritus vermischt waren; hier und da ließen sie noch eine Fettzelle und Reste des bindegewebigen Gerüsts des Fettgewebes erkennen, sonst aber keine anderen zelligen Bestandteile. Begrenzt wurden diese zelligen Infiltrate des Fettgewebes häufig von einem Zuge des bindegewebigen Gerüsts, so daß es den Eindruck machte, die eitrige Infiltration habe sich so lange ausgebreitet als das wenig resistente Fett keinen Widerstand zu leisten vermochte, um, an den größeren Bindegewebsbalken angelangt, hier vorläufig haltzumachen. Doch auch diese Bindegewebsbalken waren in etwas älteren Stadien schon mehr oder weniger eitrig infiltriert und die zellige Infiltration hatte sich über sie hinaus ausgebreitet. Mit Weigertscher Färbung ließen sich auch in diesen Absceßchen zahlreiche Kokken nachweisen, meist in den zentralen Partien der Infiltration in großen Haufen liegend. Von hier ausgehend hatten sich zahlreiche große und kleine Häufchen von Kokken zwischen den Eiterzellen nach der Peripherie hin verteilt.

Ganz auffällige Veränderungen boten aber die Blutgefäße der Cutis in der Nachbarschaft der miliaren Abscesse. Sie waren meist bedeutend erweitert; diese Erweiterung ist entweder gleichmäßig oder sie ist ungleichmäßig varikös. Das Lumen der Gefäße ist entweder erfüllt mit Blut, roten und auffallend zahlreichen weißen Blutkörperchen, oder es ist erfüllt von Blutkörperchen, die in einem Maschenwerk von zartem, fädigem, durch Weigertsche Färbung sehr schön darzu-

stellenden Fibrin deponiert sind, oder endlich das Lumen ist ausschließlich von einem dichten Gewirr von Fibrinfäden erfüllt. Stets war das perivaskuläre Bindegewebe von Massen dichtgedrängter, die Capillaren umscheidender Eiterzellen infiltriert. Diese Veränderungen der Blutgefäße fanden sich am intensivsten neben und über den miliaren Eiterherden, sie sind aber auch in größerer Distanz vorgefunden worden, selbst im subcutanen Fettgewebe. Nur beschränkt sich an solchen von Eiterherden entfernten Blutgefäßen die Veränderung auf Dilatation, Erfüllung des Lumens mit weißen Blutkörperchen oder Fibrin, während die perivaskuläre eitrige Infiltration sehr geringgradig ist oder ganz fehlt.

Im Stadium der Pustelbildung ist in der Epidermis meist an äußerst zahlreichen Stellen die Hornschicht durch eine umschriebene Ansammlung von Eiterzellen vom Rete Malphigi abgehoben. Diese Stellen sind meist flach, haben auf dem Durchschnitt die Form einer flachliegenden Linse, ein anderes Mal sind sie rundlich oder unregelmäßig und dringen dann tiefer in das Rete ein. Begrenzt werden diese Eiteransammlungen nach oben hin von der brückenförmig über sie hinwegziehenden Hornschicht, seitlich und unten von den Zellen des Rete, die mit Ausnahme der Kompression und der Auslaugung jener der Eiteransammlung zunächstliegenden Zellreihen keine Veränderungen zeigen; wohl aber sind sie dort, wo sie die Eiterzellenanhäufung einschließen, mit reichlichen Eiterzellen durchsetzt. Diese Eiterzellen kommen in Zügen aus dem Papillarkörper. Der Inhalt dieser kleinen Pustelschen besteht fast ausschließlich aus Eiterzellen, daneben vielfach etwas fädig geronnenes Fibrin. Unna hatte Gelegenheit, derartige Pusteln in einem Stadium zu untersuchen, wo sie klinisch noch als kleine Bläschen mit wasserhellem und opakem Inhalt erschienen. Die Stachelschicht über diesen Bläschen war stark degeneriert. An einigen Pusteln lagen die Papillen ganz frei, an anderen mit wenigen von Leukocyten durchsetzten Lagen von Stachelzellen bedeckt. Der Rest der Stachelzellen hing teils abgelöst an der Pusteldecke, teils in Form kleiner und großer Balken mitten in den Eiterpfropfen der Pusteln. Alle abgelösten Teile der Stachelschicht waren schwer tingibel, auch der Kern schwer nachzuweisen. Alle Pusteln waren streng einkammerig und stimmten in ihrem histologischen Bau völlig überein. Ihr Inhalt bestand auch in diesen frühen Stadien bereits aus Detritus und Kokken, am Boden sowohl als besonders auch im Zentrum. Die den Boden der Pustel bildenden wenigen Lagen von Deckepithel waren von Leukocyten dicht durchsetzt. Die Kokken fanden sich durch die ganze Pustel zerstreut, auch an der Pustelbasis und in dem unterhalb der Pustel sich hinziehenden geschwollenen mit Leukocyten durchsetzten Papillarkörper; demnach ein lediglich gradueller Unterschied gegenüber den

oben beschriebenen, klinisch bereits als kleinste Eiterherde imponierenden Pusteln. Ähnliche Verhältnisse wie im Pustelstadium trifft man dort, wo es infolge des längeren Bestandes der Erkrankung zu Ulceration und Absceßbildungen gekommen ist, mit dem Unterschied natürlich, daß hier die ganze Decke über den Eiterherden eingeschmolzen und durch reichlich Leukocyten enthaltende Exsudatmassen ersetzt ist. Die grundlegenden histologischen Veränderungen stimmen im übrigen mit den als Pustelstadien beschriebenen so weitgehend überein, daß von einer genauen Schilderung abgesehen werden darf. Kurz erwähnt sei noch, daß Fränkel in den Infiltratzellen — Leukocyten sowohl als geschwollenen Bindegewebszellen — Glykogen in ganz besonders großen Mengen nachgewiesen hat.

Nicht verzichten kann ich hingegen auf die Schilderung der für das Verständnis des Ganzen sehr wichtigen Gefäßveränderungen in und um jene Eiterherde, wie sie insbesondere Fränkel ausführlich beschrieben hat. Seine Angaben stehen zudem in schroffem Gegensatz zu den Feststellungen anderer Untersucher, so daß der Versuch einer Klärung dringend erforderlich erscheint.

Fränkel fand in seinen daraufhin sämtlich näher untersuchten Fällen übereinstimmend, daß die Kokkenembolien sich fast ausschließlich in den Arterien und Capillaren befanden. „Die zu den multiplen Absceßchen gehörenden Arterienäste sind von einem aus Leukocyten, roten Blutzellen und Kokken bestehenden Material ausgefüllt. Die Arterienwand ist manchmal an einer Stelle eitrig eingeschmolzen und von einem breiten hämorrhagisch eitrigen Wall umgeben.“ An anderen Herden sah er, teils in ihrem Zentrum, teils mehr randwärts von dichten Kokkenpfropfen verstopfte Capillaren. Bisweilen sah er solche Kokkenmassen in den Vasa vasorum von Arterienästchen, deren Lumen entweder nur wandständige oder total obliterierende Thromben aufwies. An solchen in ihrer Wand partiell eingeschmolzenen Arterienästchen läßt sich mit der Bestschen Methode neben dem zelligen ein feinnetziges fibrinöses Exsudat feststellen, das in das Gefäßlumen hinein zu verfolgen ist. Es liegt in solchen Fällen eine echte Panarteriitis purulenta vor, wodurch der hämorrhagisch eitrige Charakter der Hauterkrankung ohne weiteres verständlich wird.

In auffallendem Gegensatz zu diesen Veränderungen an den Arterien stehen die Befunde anderer Autoren, so vor allem Lebet's, dessen Fall an der Jadassohnschen Klinik beobachtet wurde. Lebet fand lediglich Venenveränderungen im Sinne einer Endothelproliferation und Gefäßverstopfung mit Eiterkörperchen und Bakterien. Manchmal gewann er sogar den Eindruck einer Kommunikation zwischen Vene und Absceß, während die in der Nachbarschaft der Abscesse befindlichen Arterien, in deren unmittelbarer Umgebung hier und da eine leichte Infiltration

vorhanden war, weiter keine Veränderungen zeigten. Vorsichtiger äußert sich Biland. Er weist zwar darauf hin, daß die Venen einen vorzugsweisen Anteil an der Erkrankung genommen haben, aber doch auch Arterienveränderungen, und zwar ein Arterienthrombus gefunden sei. Es besteht hier demnach ein gewisser Gegensatz, auf den bei der allgemeinen Bedeutung, die dieser Frage für das Verständnis der Pathogenese der metastatischen Dermatosen zukommt, am Schluß der ganzen Untersuchung noch einmal zurückzukommen ist.

Zur Entscheidung der Frage ektogene oder hämatogene Entstehung der Hautveränderungen ist auch auf das Verhalten der Anhangsgebilde der Haut von allen Autoren großes Gewicht gelegt worden. Die Schweißdrüsen wurden von allen Untersuchern, die darüber berichten (Meyer, Finger, Lebet, Fränkel, Unna), als an den eigentlichen Veränderungen völlig unbeteiligt gefunden. Im Gegensatz hierzu hat Brunner¹³⁾ bei allgemeiner Staphylokokkenpyämie im Schweiß die Mikroorganismen gefunden und will sogar experimentell eine Ausscheidung derselben durch die Sekrete der Schweißdrüsen nachgewiesen haben. Da diese Angaben in schroffem Gegensatz zu den eingehenden mikroskopischen Untersuchungen der vorgenannten Autoren stehen, ist ihnen wohl nicht zu großes Gewicht beizulegen, wenn auch Lebet angegeben hat, daß in seinem Falle einige der tiefsten Schweißdrüsenknäuel mit einer diffusen, nicht eitrigen Infiltration umschieden waren. Demgegenüber weist aber Finger ausdrücklich darauf hin, daß die Abscesse sich ganz sicher nicht von den Talg- und Schweißdrüsen entwickeln und schon deshalb mit diesen in keinem genetischen Zusammenhang stehen können, weil sie in seinem Falle tief unter dem Sitz dieser ihre Bildungsstätte hatten. Nur in einem Falle fanden Finger sowohl als Fränkel, die beide das reichhaltigste Material zu untersuchen Gelegenheit hatten, eine Beteiligung der Haarbalgseiden. Finger beschreibt außer umschriebenen Ansammlungen von Eiterzellen eine lockere Durchsetzung der Epithelzellen mit diesen, und zwar dem Verlauf des Haarbalges folgend. Die zu den Haarpapillen führenden Blutgefäße zeigten Erweiterung, perivaskuläre aus Eiterzellen bestehende Infiltration. Fränkel konnte Exsudatmassen von einem größeren in der Subcutis gelegenen Herd bis in die benachbarten Haarbälge und den Körper einzelner Knäueldrüsen hinein verfolgen. Für die Pathogenese der Veränderungen werden diese Nebenfunde jedoch nie verantwortlich gemacht.

Die Pathogenese.

Für das Verständnis der Pathogenese der metastatischen staphylogenen Dermatoser erscheint es wichtig, auf gewisse allgemeine Eigenschaften des Staphylokokkus hinzuweisen. Der pyogene Staphylo-

kokkus produziert Gifte, die instande sind, sowohl die roten Blutkörperchen als die weißen schwer zu schädigen: das Leukocydin, von van der Velde⁹⁰⁾ so genannt wegen seiner Eigenschaft, die Leukocyten zu zerstören und das Hämolysin. Joseph Koch⁵⁰⁾ hat festgestellt, daß zwischen der hämolytischen Fähigkeit der Staphylokokken und ihrer Pathogenität eine interessante Beziehung besteht. Diejenigen Staphylokokken nämlich, die Hämolyse machen, sind auch pathogen und virulent, während die nichthämolytischen harmlose, nicht pathogene Saprophyten sind. Außer diesen beiden Toxinen, dem Hämolysin und dem Leukocydin, die beide von den lebenden Staphylokokken in die Kulturflüssigkeit sezerniert werden, enthalten die Staphylokokken noch an den Zelleib gebunden das Endotoxin, das auch die getöteten Staphylokokkenleiber giftig macht. Schließlich enthalten die Staphylokokken, ebenfalls an den Zelleib gebunden, stark reizende und entzündungserregende Stoffe, die eine positive chemotaktische Wirkung auf Leukozyten haben. Diese Eigenschaft bildet ein nicht ganz unwesentliches Moment für das Zustandekommen von Eiterungen, und daher wird man verstehen, daß die Bildung vielfacher, eitriger Metastasen ein besonders hervorstechendes Characteristicum der Staphylokokkensepsis ist. Der Grund für diese Eigentümlichkeit ist in der Mehrzahl der Fälle darin zu suchen, daß das Gift der Staphylokokken die Zellen gewisser Organe besonders schwer schädigt, die dann einen Locus minoris resistentiae für die Kokkeneinwanderung und ihre Ansiedelung bilden (Jochmann). Das Toxin bereitet erst den Weg für die Ansiedelung der Kokken und der dadurch bedingten eitrigen Metastasen. Ich kann es mir nicht versagen, hier kurz eine Anschauung zu streifen, die über diese Frage zu einer Zeit galt, als das genaue biologische Verhalten der Staphylokokken noch nicht so exakt erforscht war. Unna wandte sich im Anschluß an den von ihm veröffentlichten Fall 1894 auch der Frage der Pathogenese dieser Veränderungen zu. Es erschien ihm auffallend, daß die Staphylokokken nicht bloß eine Gefäßlähmung hervorrufen durch ihre Anwesenheit in den Gefäßen selbst, sondern über diese hinaus eine weit in die Oberhaut reichende Nekrose bewirken; ebenso auffallend war ihm, daß bei dieser Fernwirkung von den Gefäßen aus die Leukocytose erst sekundär nach der Nekrose auftritt. Dafür fand Unna folgende Erklärungsmöglichkeiten gegenüber dem Verhalten bei der Impetigo: 1. „Es handelt sich trotz der mikroskopischen und kulturellen Gleichheit in Wirklichkeit um einen anderen Organismus oder 2. um denselben Organismus mit veränderten toxischen Eigenschaften oder 3. die Einwanderung der Staphylokokken ist bei der metastatischen Hauterkrankung eine sekundäre Infektion. Es handelt sich um eine Mischinfektion, deren erster Erreger uns noch entgeht.“ Manches sprach nach Unna für diese letztere

Hypothese, „nach welcher Capillardilatation und Epithelnekrose, kurz alles was sonst den Staphylokokken nicht eigentümlich ist, dem primären Organismus zuzuschreiben wäre, und die Staphylokokken den geschädigten Bezirk der Haut nur nachträglich in Besitz nehmen würden. Es würde dann die schwierige Vorstellung fortfallen, daß das Zentrum der Leukocytenanlockung im Epithel sitzt, während die Staphylokokken doch vorher schon, wenn sie allein den Prozeß beherrschten, im Gefäßbindegewebe ein solches Zentrum hätten schaffen müssen. Es würde sich erklären, weshalb die auf embolischem Wege zustande kommende — von Unna damals Pustulosis staphylogenes genannte — metastatische Dermatose so extrem selten ist, während doch die staphylogene Sepsis gar nicht so selten vorkommt. Es stößt eben die Hautembolie der Staphylokokken auf Schwierigkeiten, wenn nicht ein besonderer Umstand, z. B. die primäre embolische Hautnekrose hinzukommt. Die zu den akuten Exanthenen zu rechnende embolische Pustelerkrankung, welche durch Staphylokokken erzeugt wird, ist eine äußerst seltene Erkrankung der Haut, bei der stets auf Mischinfektion zu fahnden ist.“ So weit Unna!

Es erschien mir sehr interessant, festzustellen, wie eine exakte histologische Beobachtung zu auch theoretisch richtigen Vorstellungen: „es stößt eben die Hautembolie der Staphylokokken auf Schwierigkeiten, wenn nicht ein besonderer Umstand hinzukommt“, führen muß in Fragen, deren restlose Lösung erst mit weiter fortgeschrittener Erkenntnis möglich sein konnte. —

Das Toxin bereitet also den Weg für die Ansiedlung der Kokken, und vornehmlich damit dürfte auch das Verhalten der Staphylokokken zum Blut und ihre Eigenschaft zusammenhängen, es mehr als Transportmittel denn als Nährboden zu benutzen, ein Umstand, der für den Vergleich mit der pathogenen Wirkung der Streptokokken noch von Wichtigkeit werden wird. Es scheint, als ob nach erfolgter Ablagerung eines großen Teiles der Staphylokokken in den durch die Toxine primär geschädigten Organen das Blut relativ schnell mit den übrigbleibenden Staphylokokken fertig wird, während bei der Streptokokkensepsis, wo eine solche Metastasierung selten vorkommt, die Vermehrung im Blute leichter ist (Antitoxinbildung der Organe bei der Staphylokokkensepsis?).

Nun zur eigentlichen Pathogenese! Im Mittelpunkt der Erkrankung steht die intervaskuläre — nach Fränkel präziser ausgedrückt intraarterielle — Ansiedlung der Krankheitserreger, die alle anderen Erscheinungen unschwer erklärt. Die Staphylokokken sind nicht nur in dem zierlichen Capillargebiet des Papillarkörpers, sondern auch in den größeren Gefäßen der Cutis und Subcutis zu finden. Sie führen in manchen Fällen zu kompletter Verlegung des Gefäßlumens durch

Kokkenpfropfe. In den okkupierten Gefäßstäbchen spielen sich entzündliche Prozesse ab. Die Toxinwirkung und die dadurch bedingte Gefäßwandschädigung führen zur Ansiedelung der Staphylokokken, und es kommt vielfach zur teilweisen Einschmelzung der Gefäßwand (Panarteriitis Fränkels). Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine ausgesprochen eitrige Infiltration. Mitten in einer sonst noch ganz normalen Umgebung findet man dann häufig ein Blutgefäß, und zwar nicht nur eine Capillare, sondern nicht selten auch ein größeres Gefäßstämmchen mit bereits deutlich differenzierter Wandung, dessen Inneres mit Leukocyten vollgepfropft ist; ebenso findet man Leukocyten in der Wand, man findet sie in Gruppen und Haufen den Gefäßen anliegend, diese umschließend. Nimmt die Menge der Eiterzellen zu, dann durchwachsen sie zunächst das Bindegewebe und mit der Dichte und Ausbreitung der eitrigen Infiltration nehmen dann die normalen Bindegewebszellen ab und verschwinden schließlich, so daß wir dann ein knötchenförmiges, aus Eiterzellen gebildetes Infiltrat vor uns haben. Die erkrankten und eitrig infiltrierte Gefäßwände sind unterdessen nicht nur für weiße, sondern auch für rote Blutkörperchen durchgängig geworden, und so kommt es zur Bildung hämorrhagisch-eitriger Exsudate, die klinisch als Petecchien oder Papeln mit eitrigem Zentrum imponieren. Letzten Endes sind naturgemäß diese Zustände die Folge einer Verschleppung der von irgendeinem Eiterherd im Organismus — recht häufig vom Herzen aus — ins Blut eingedrungenen Staphylokokken in das Gefäßgebiet der Haut. Inwieweit hierbei lediglich das arterielle Gefäßsystem beteiligt ist, wie dies Fränkel gefunden hat, oder auch das venöse, wie dies wenn auch immer mit gewisser Reserve eine Reihe anderer Autoren (Jadassohn, Lebet, Biland) angenommen haben, läßt sich an der Hand des vorliegenden Materials nicht sicher entscheiden, wenn auch erstere Annahme vieles für sich hat.

Ein pathogenetischer Zusammenhang der Erkrankung mit den Talg- und Schweißdrüsen, sowie den Haarbälgen kann wohl ohne weiteres abgelehnt werden. Der Umstand, daß diese Anhangsorgane der Haut an dem Prozeß primär nirgends beteiligt waren, daß die eitrige Infiltration vorwiegend in den tieferen Schichten der Cutis beginnt, und von den Blutgefäßen ihren Ausgang nimmt, läßt ohne weiteres den sicheren Schluß zu, daß es sich um keine Infektion von außen, sondern um eine echte hämatogene Entstehung der Dermatose handelt.

Eine gewisse Abweichung von diesem oben angeführten Entwicklungsgang ergibt sich jedoch in Fällen, wo der Prozeß so schnell verläuft, daß es nicht zur lokalen Ansiedelung der Staphylokokken kommt und daher lediglich ihre Toxine zur Geltung gelangen können. So verschieden auch das klinische Bild ist, in Fällen wie dem von mir beobach-

teten, wo es lediglich über das Erythema papulatum zur Purpura führte, und dem von Fränkel beschriebenen Fall 13, wo es auf weite Strecken zur Epidermolyse ohne sonstige histologische Veränderungen kam, pathogenetisch dürften auch solche Fälle nicht so weit voneinander unterzubringen sein. In dem einen Falle liegt die hämolytische Wirkung des in nicht besonders reichlicher Zahl eingedrungenen Erregers in einem widerstandsfähigen und zur Antitoxinbildung geeigneten Organismus vor, im anderen Falle die Überschwemmung eines durch multiple metastatische Abscesse geschwächten Körpers mit einer außerordentlich großen Zahl von Staphylokokken, die ihre toxischen Fähigkeiten ungehindert entfalten konnten.

Anhang.

Im Anschluß an diese Erörterungen der Pathogenese möchte ich hier noch einige aus der Literatur bekanntgewordene Fälle anführen, die zwar bezüglich der genau durchgeführten klinischen, bakteriologischen und histologischen Untersuchung das eine oder andere zu wünschen übriglassen, die jedoch in ihren Ergebnissen so weitgehende Übereinstimmung mit dem vorstehend Geschilderten bieten, daß sie auch als echte metastatische, staphylogene Dermatosen angesehen werden dürfen. Zunächst zwei Fälle, in welchen die Identifizierung der Erreger als Staphylokokken durch den Kulturversuch nicht geführt wurde.

Finger²²⁾ veröffentlichte 1893 eine Beobachtung, die auch deshalb noch ein besonderes Interesse verdient, weil sie zu den ersten als echte metastatische Dermato- se erkannten Hautveränderungen gehört, in einer Zeit, wo das Dogma von der angioneurotischen Natur aller dieser Dermatosen noch unerschütterter stand. Es handelt sich um einen 46jährigen Mann, bei dem die Sektion eine fettige Degeneration des Herzens, geringes Atherom der Aorta, einen akuten Milztumor, beiderseitige subakute parenchymatöse Nephritis und zahlreiche Purpuraflecken an Stamm und Extremitäten ergab. Histologisch war die Epidermis normal, das Bindegewebe des Papillarkörpers und das Stratum subpapillare in kleinen Herden von dichtgedrängten roten Blutkörperchen erfüllt, die, in den Bindegewebsspalten in größerer oder geringerer Dichte und Menge eingelagert, die Bindegewebsbündel auseinanderdrängen. Ähnliche kleine Blutextravasate fanden sich auch im Fettgewebe und um und in manchen Schweißdrüsen. Auffällig war ferner eine große Menge polynucleärer Leukocyten; diese fanden sich einmal in unregelmäßiger Verteilung in den hämorrhagischen Herden, insbesondere aber auch an deren Peripherie. Entweder drängten sie, hier in Reihen und Zügen angeordnet, die Bindegewebsspalten erfüllend, die Bindegewebsfibrillen auseinander, oder sie bildeten runde und rundliche miliare knötchenförmige Anhäufungen, in denen sich dann neben polynucleären auch mononucleäre Zellen befanden. Ähnliche Anhäufungen begleiteten auch, sie umscheidend, die Blutgefäße, die meist erweitert und strotzend mit Blutkörperchen gefüllt waren. In den hämorrhagischen Herden zerstreut und insbesondere an der Peripherie derselben, dort, wo sich auch die meisten Eiterkörperchen fanden, sah man in mäßiger Menge kleine runde Kokken, die vereinzelt oder zu zweien, aber nie in Ballen oder Haufen an-

geordnet waren. Ähnliche Kokken fanden sich in zahlreichen Blutgefäßen, waren aber hier stets zu zweien gelagert.

Eine andere, jedoch ähnliche Beobachtung teilt Merk⁶⁵⁾ mit. Bei einer Pat. bestand seit 2 Tagen ein Ausschlag. Dieser setzte sich aus einer Anzahl getrennt stehender Bläschen und acneähnlicher Pusteln zusammen — besonders am Bauch und an der rechten Brustseite — die fast gleichzeitig hervorgetreten waren. Daneben fanden sich auch linsengroße, rote entzündliche Flecke, deren Mitte sich zuerst blasig veränderte, und die dann schließlich zu Pusteln wurden. Daneben bestand Fieber zwischen 38 bis 39°, das durch das Auftreten des Exanthems nicht beeinflußt wurde. Der Tod trat alsbald infolge Meningitis und Encephalitis ein. Die histologische Untersuchung der miliaren Abscesse in der Lederhaut, die sämtlich von ungefähr gleicher Größe waren, ergab, daß diese Abscesse scharf gegen die übrige Lederhaut abgegrenzt waren. Die die Abscesse zunächst umgebenden Blutgefäße waren mit roten Blutkörperchen angefüllt und es erstreckte sich diese Stase bis unter das Epithel. Außerdem befanden sich, namentlich nahe dem Epithel, Stränge, die als Lymphgefäße gedeutet werden mußten und welche nicht nur mit Gerinnsel — offenbar eine postmortale Erscheinung — gefüllt waren, sondern es waren auch die Endothelzellen in einem sehr beträchtlichen Maße vermehrt, so daß man fast an Carcinomschläuche erinnert wurde. Die Abscesse bestanden aus polynucleären Leukocyten. Die meisten dieser Abscesse waren ganz in die Lederhaut versenkt, einige durch die Epidermis durchgebrochen, oder es hatte sich die Hornschicht blasig über dem Absceß abgehoben. An denjenigen Stellen, an welchen es noch nicht zum Durchbruch gekommen, strotzte das Epithel von eingewanderten Leukocyten. An manchen Stellen waren zwischen Corium und Epidermis kleinste Blasen mit klarem Inhalt von etwa 20 μ Durchmesser sichtbar. Nach Gram fanden sich im Zentrum dieser Abscesse freiliegend ganze Haufen von Kokken. Da diese in großen Haufen zusammenlagen, hielt Merk sie für Staphylokokken. Eine Kultur wurde nicht gemacht. Mit Hinblick auf ähnliche Untersuchungen erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß diese Abscesse hämatogen entstanden seien, und zwar seien die Meningitis und die miliaren Abscesse der Haut durch denselben Staphylokokkus bedingt.

Schließlich sei noch ein von Lebreton⁵⁶⁾ 1894 veröffentlichter Fall erwähnt, der deshalb ein besonderes Interesse verdient, weil er mit dem von mir beobachteten klinisch weitgehend übereinstimmt, wenn auch eine histologische Untersuchung nicht vorliegt. Diese Fälle verdienen auch deshalb noch eine besondere Betonung, weil sie einwandfrei dartun, daß eine echte metastatische, staphylogene Dermatose nicht unbedingt zur Eiterbildung und zum Exitus führen muß, sondern daß auch sie einen gutartigen Verlauf nehmen kann, wenn es auch nach diesen beiden von mir erwähnten Fällen — andere einwandfrei beobachtete konnte ich nicht feststellen — zu den Seltenheiten gehören dürfte. Bei Lebreton handelte es sich um ein 18jähriges Mädchen, das 48 Stunden nach einer heftigen Aufregung von Kopfwahl, Fieber und wiederholtem Nasenbluten befallen wurde. 12 Stunden später traten Purpuraflecke auf den Armen, Beinen und Händen auf; am Körper nur vereinzelte Flecke. Während 48 Stunden blieb ein sehr schweres Krankheitsbild bestehen. Nach einigen Tagen Besserung und schließlicher Ausgang in Heilung. Blutkulturen auf Agar und Bouillon ergaben zahlreiche Kolonien von Staphylococcus albus. Die Eintrittspforte der Erreger blieb unbekannt. Im Anschluß an Lebretons Bericht wies Widal darauf hin, daß sich in solchen Fällen häufiger der Streptokokkus findet, während der Staphylokokkus seltener ist, eine Angabe, die bei der Differentialdiagnose der beiden Dermatosen noch zu verwerten sein wird. Mit diesem Anhang ist das Gebiet des über die staphylogenen metastatischen Dermatosen bis heute Bekanntgewordenen erschöpft.

Zusammenfassende Übersicht.

Eine zusammenfassende Übersicht des vorstehend Ausgeführten ergibt: Bei den durch Staphylokokken hervorgerufenen Hautmetastasen spielen sich hart an die Bakterieneinschwemmung haltende, bald rein eitrige, bald hämorrhagisch eitrige Infiltrationen von Haut- und Unterhautgewebe eine Hauptrolle. Aber sie sind nicht die einzige Erscheinung, mit der die Haut auf die von der Blutbahn aus eingedrungenen Staphylokokken reagiert. Als initiale Symptome treten dazu ausgedehnte, flüchtige Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung, die teils diffus, teils circumscript auftreten und vielfach in hämorrhagische Veränderungen übergehen. Neben diesen mehr oberflächlichen Formen kommen auch tiefe in der Cutis und Subcutis gelegene Infiltrate vor, die klinisch als mehr oder weniger große, harte Knötchen oder Knoten erscheinen, in ihrem Zentrum aber stets eitrige oder hämorrhagisch eitrige Einschmelzung zeigten. In Ausnahmefällen kann es auch zur Epidermolyse der auf große Strecken schwer geschädigten Haut kommen, die jedoch stets als toxische Fernwirkung der an anderen Hautstellen sitzenden Kokken aufzufassen ist. Es kommt durchaus nicht bei allen durch Staphylokokken bedingten Sepsisfällen zu Hautmetastasen. Dies ist abhängig einmal von der Virulenz der Staphylokokken, ferner von der verschiedenen Empfindlichkeit der Haut bei den einzelnen von Staphylokokkenpyämie befallenen Kranken. Bei weitem am häufigsten treten diese Hautmetastasen als kleine Eiterbläschen auf [Lenhartz⁵⁸].

Die klinisch als Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung oder als papulöse Efflorescenzen auftretenden Hautmetastasen entpuppen sich histologisch als mehr oder minder ausgedehnte perivaskuläre Infiltrate mit Gefäßerweiterung und Ödem von Papillarkörper und Cutis. An dieser Vermehrung der zelligen Elemente sind die polynucleären Leukocyten in hervorragendem Maße beteiligt. Die zweite klinische Efflorescenzform des Exanthems, die Pusteln, stellen sich histologisch dar als kleinste Absceßchen, sei es des Papillarkörpers oder der Cutis, die die Epidermis über sich entweder erst aufgelockert oder bereits zur Einschmelzung gebracht haben, zum Teil auch schon nach außen perforiert sind. Auch hier sind die umgebenden Gefäße auffallend erweitert, vorwiegend mit Staphylokokken und Leukocyten gefüllt und von perivaskulären leukocytenreichen Infiltraten umgeben. Die klinisch als tiefe Knoten imponierenden Krankheitsherde entpuppen sich histologisch als eitrige bzw. hämorrhagisch-eitrige Infiltrate, die mit bakterieller und thrombotischer Verstopfung größerer Gefäße der Cutis und Subcutis, vor allem arterieller Natur, in Verbindung gebracht werden können.

Ulcerationen und Nekrosen erklären sich leicht und ungezwungen als ein weiteres Fortschreiten des Krankheitsprozesses auf dem eben

angedeuteten Wege. „Jedenfalls erlaubt uns ein eingehendes anatomisch-histologisches, Hand in Hand mit bakteriologischer Forschung gehendes Studium der metastatischen Hautherde bei sogenannter Staphylokokkensepsis das klinisch so vielgestaltige, als Hämorrhagie, als Pustel, als tiefsitzende Knoten oder als Erythem bei bisweilen weitergehender Ablösung der Haut sich präsentierende Krankheitsbild unschwer zu erklären“ (Fränkel).

II. Streptogene metastatische Dermatosen.

Unter den alljährlich an den Folgen septischer Allgemeininfektionen zugrunde gehenden Kranken überwiegen nach Angabe der Pathologen die Streptomykosen bei weitem die Staphyloomykosen. Es kommt jedoch, wie früher schon hervorgehoben, nur in einem sehr geringen Prozentsatz dieser Fälle zu Hautmetastasen. Unter diesen überwiegen nun nach den in der Literatur festgestellten Erfahrungen die staphylogenen metastatischen Dermatosen bei weitem gegenüber den streptogenen. Bedauerlicherweise sind auch von den für die letzteren niedergelegten Beobachtungen eine ganze Reihe für eine eingehende Stellungnahme nicht zu verwerten, da sie sich lediglich auf die kulturelle Feststellung des Erregers beschränken und ohne weitere histologische Untersuchung die Hautveränderungen dazu in Beziehung zu bringen suchen. Bei der großen Zahl derartiger Beobachtungen will ich einzelne Autoren nicht anführen, nur auf die Arbeit Vidals und Thérèse⁹⁴) muß ich etwas genauer eingehen, da ich im Gegensatz zu Lebet ihr für die in Frage stehenden Veränderungen kein Gewicht beilegen kann.

Es handelte sich um einen 36jährigen Mann mit symmetrischer Purpura, Hämaturie, Schmerzen in allen Extremitäten und Anzeichen eines alten Klappenfehlers der Mitralis. Im Laufe einiger Tage stieg die Temperatur allmählich auf 40°, während gleichzeitig schnell in Schuppung übergehende erythematöse Flecke sich über den ganzen Körper ausdehnten, hauptsächlich auf Thorax und Abdomen. Der Kranke starb 17 Tage nach Beginn der Allgemeinerscheinungen unter Anzeichen von Urämie. Die Sektion ergab Streptokokken in den Capillaren der Nieren, der Leber und der Milz, Lungentuberkulose und alte Nephritis. Bakteriologisch wurde intra vitam ein Streptokokkus festgestellt. Über die histologischen Veränderungen an der Haut liegen keine Mitteilungen vor, so daß ein Beweis, ob es sich um toxische oder echt metastatische Erytheme gehandelt hat, nicht geführt ist.

Auch eine Beobachtung Werthers⁹⁵) gehört hierher. Eine 31jährige Frau erkrankte mit Halsentzündung und Fieber. Schon in den ersten Wochen traten Blasen an den Fingerspitzen auf. Der Tod trat nach 9 Wochen ein. In den letzten drei Wochen Ausschlag im Gesicht bei dauernd hohem Fieber (38–39°). 8 Tage vor dem Tode ergab eine Blutaussaat Streptokokken. 2 Tage vor dem Tode Ödem mit trockener Nekrose an der Nasenspitze und an den Augenlidern. Ein histologischer Befund liegt nicht vor, ebensowenig bei einem weiteren Falle, wo ein 18jähriges Mädchen 9–10 Wochen vor dem Tode einen Ausschlag bekam unter gleichzeitigem Auftreten eines Milztumors und einer Myokarditis. Das Exanthem verhielt sich im allgemeinen wie im vorhergehenden Falle. Die Sek-

tion ergab außer der Sepsis eine ausgedehnte Tuberkulose. Die bakteriologische Blutuntersuchung war einmal negativ gewesen und ergab das andere Mal den *Streptococcus viridans*. In diesem Falle ist die unvollständige Untersuchung um so bedauerlicher, als der *Streptococcus viridans* als Erreger von Hautveränderungen, so weit mir bekannt geworden, nur noch ein einziges Mal festgestellt worden ist, und zwar von Fraenkel²⁷⁾. Auf diesen Fall werde ich an anderer Stelle noch eingehend zurückkommen.

Diese Aufstellung ließe sich mühelos um einige Namen vermehren, ohne daß dadurch die Sache selbst gefördert werden könnte. Von größerem Werte sind hingegen schon Untersuchungen, wo zwar die Identifizierung des Erregers durch den Kulturversuch unterlassen wurde, dieser jedoch im histologischen Bilde in ausgesprochene Beziehung zu den Hautveränderungen getreten war und außerdem durch seine charakteristische Lagerung und Kettenbildung mit größter Wahrscheinlichkeit als Streptokokkus angesprochen werden konnte.

Orillard und Sabouraud⁷⁰⁾ sahen bei einer Kranken, die an einer Phlegmone des rechten Armes litt, kleine, stark nußgroße Tumoren, etwa 12 an der Zahl, die in das Tegument oder zum wenigsten in das Hypoderm eingeschlossen und mit der Haut verwachsen waren. Ihre Oberfläche war von blauroter Farbe, die Umgebung erythematös verändert. Die Autoren fanden in Schnitten eines solchen Tumors eine kleine thrombosierte Vene, die der thrombosierten Axillarvene ganz ähnlich war und ebenso wie diese Streptokokken enthielt. Diese ließen sich in den kleinen Fibrininseln und in den deformierten Endothelien feststellen, und zwar in Form kleinster Ketten.

Ein anderer Fall Werthers wäre hier noch zu erwähnen. Eine 44jährige Frau, die seit 12 Wochen unter hohem intermittierendem Fieber an Bronchitis, Nephritis und Myokarditis erkrankt war, zeigte Hautveränderungen, die erstens in großen erhabenen erysipelähnlichen Erythemen mit tiefegehender Infiltration der Haut bestanden, die wochenlang stationär blieben und sich langsam zurückbildeten (im Gesicht und am Unterschenkel). Des weiteren Erytheme mit hämorrhagischem Exsudat, Maceration der Epidermis und flächenhafter Nekrose (im Gesicht und am Schädel). Nekrose der Oberhaut und obersten Cutisschicht; drittens fingernagelgroße und kleinere Erythemflecken mit zackigem Rand. In diesen Erythemflecken traten in den letzten Tagen vor dem an eitriger Meningitis eintretenden Tod Blutaustritte auf. In den frischen Hautefflorescenzen fand sich in einer großen Arterie der Subcutis Gerinnsel mit roten und weißen Blutkörperchen und Streptokokken. Die ersten an der Haut aufgetretenen chronischen erysipelähnlichen Veränderungen, die aber sicher nicht identisch mit dem Erysipel waren, zeigten histologisch ein perivasculäres Infiltrat. Erweiterung der Blut- und Lymphgefäße, junges Bindegewebe, Schwund der elastischen Fasern im kranken Bezirk und Atrophie der Epidermis.

In der Literatur sind auch einzelne Fälle niedergelegt, die zwar den früher angedeuteten Bedingungen: bakteriologische Identifizierung und eingehende histologische Untersuchung genügen, jedoch in der mir zugänglichen Bearbeitung so kurz behandelt sind, daß sie für eine kritische Studie nicht wohl berücksichtigt werden können.

Achard¹⁾ beobachtete z. B. eine mit Purpura und latenter Peritonitis verlaufende Streptokokkensepsis bei einer 28jährigen Frau, die außerdem an Vitium

cordis litt und an einem Lungeninfarkt zugrunde ging. Im Herzblut wurden kulturell Streptokokken nachgewiesen, in den Blutgefäßen innerhalb der Purpura fanden sich ausgebreitete Kokkenembolien. Ziegler bildet in seinem allgemeinen Lehrbuch der Pathologie 1901 einen Fall von Erythema multiforme ab (S. 601), der durch eine Streptokokkeninfektion verursacht wurde, die vom Mittelohr eines Kindes von 8 Monaten ausging. Es handelt sich um einen Schnitt durch einen roten Hautfleck am Fußrücken. Man sieht das Corium anscheinend frei von Kokken, dagegen sind die zwischen Corium und subcutanem Bindegewebe gelegenen Capillaren mit Streptokokken angefüllt, so daß ein zierliches blaues Netzwerk durch Methylviolet-Carminfärbung sichtbar wird.

Einen weiteren hierher gehörigen Fall erwähnt Jochmann⁴⁶⁾. Im Anschluß an Scharlach trat bei einem 4-jährigen Kinde tiefe Nekrose der Tonsillen, ein Absceß am Kieferwinkel, doppelseitige Otitis media, später ein Hautabsceß am Nacken, ein geschwüriger Defekt am linken Mundwinkel und eine stecknadeldicke Perforation durch die ganze Dicke der rechten Unterlippe auf. 6 Tage darauf erschienen unter Kollapstemperaturen an den Vorderarmen und Unterschenkeln, im wesentlichen auf die Streckseite beschränkt, derbe, knotige, rundliche, über das ganze Niveau der Haut etwas prominierende scharf umschriebene Knoten. Die Haut darüber war leicht gerötet, scheint aber sonst intakt. Die Größe der Knoten schwankte zwischen Linsen- und Pfennigstückgröße, und zwar fanden sich an jeder der vier Extremitäten etwa 5–7. Eine Blutentnahme ergab zahllose Herde von Streptokokken auf allen Platten. Abends trat der Tod ein. Die Sektion ergab gangränisierende Angina, Ulcera an den Stimmbändern, Abscesse in den Nieren. Histologisch entpuppten sich die Hautinfiltrate als capillare Streptokokkenembolien. Von den Capillaren aus waren die Kokken in die Spalten des Gewebes und in die Lymphgefäße in der Umgebung gewandert und hatten das Gewebe zur Mortifikation gebracht. Zu erwähnen wäre noch eine Beobachtung Werthers, wo im Anschluß an eine Angina eine Streptokokkensepsis eintrat, die in 6 Tagen zum Tode führte. Das Exanthem, über den ganzen Körper verbreitet, am dichtesten im Gesicht und an den Unterarmen, bildete Pusteln und hämorrhagische Blasen mit tiefem Infiltrat und Nekrosen im Zentrum. Daneben schwarzblaue Scheiben bis Markstückgröße mit pockenähnlicher zentraler Delle. In einer frischen Eruption fanden sich Streptokokkenembolien der Gefäße. Bei der Blutaussaat intra vitam wuchsen ebenfalls Streptokokken.

Beobachtungen wie die von Ernst Kock⁵¹⁾, José Garcia del Diestro³¹⁾ sind — worauf schon Fraenkel hingewiesen hat — hinsichtlich ihrer Deutung keineswegs einwandfrei, so daß sie hier nicht berücksichtigt zu werden brauchen.

Kasuistik.

Nach jeder Hinsicht erschöpfend bearbeitete Fälle habe ich in folgendem zusammengestellt:

Fall I. [Finger²²⁾ 1893.]

Eine 26jährige Magd erkrankte mit hohem Fieber, allgemeiner Prostration und Sopor. 3 Tage vor dem Exitus entwickelten sich über Stamm und Extremitäten zerstreut, besonders dichtstehend an Hand- und Fußrücken, zahlreiche, fast linsengroße entzündlich gerötete Knötchen. Das Exanthem imponierte klinisch als Erythema papulatum.

Bakteriologischer Befund: Aus den metastatischen Herden der Nieren und des Myokards wurden Reinkulturen von Streptococcus pyogenes gezüchtet.

Sektion: Ausgebreitete diphtherische Schleimhautentzündung. Perikarditis Pleuritis, Lungeninfarkt, metastatische Herde in Nieren und Myokard, Papeln auf der Haut.

Histologischer Befund: Die Epidermis zeigte keine Veränderungen. Sowohl im Papillarkörper wie im Stratum reticulare cutis erschien das Bindegewebe wellig zart und auffällig locker, indem die Bündel durch weite spindelförmige Zwischenräume getrennt waren; es handelte sich um ein Ödem. Das Bindegewebe war, insbesondere im Papillarteil, von reichlichen mononucleären Zellen durchsetzt. Die Capillaren sowohl der Papillen als des Stratum reticulare cutis erschienen oft auffällig dilatiert; in der Adventitia und dem umgebenden Bindegewebe fanden sich, dem Verlaufe der Blutgefäße folgend, reichliche, lockere Rundzellenanhäufungen. Ähnliche Rundzellenanhäufungen sind auch um die Schweißdrüsen und deren Ausführungsgänge nachweisbar. Ebenso erschien das Fettgewebe, dessen Blutgefäße Rundzelleninfiltrate in ihren Wandungen aufwiesen, in toto kernreicher. Diesem farblosen Bilde gab der bakteriologische Befund ein charakteristisches Gepräge. Nach Gram und mit Krystallviolett (Kühne) fanden sich große Mengen von Kokken, und zwar ausschließlich in den Blutgefäßen. Sie erfüllten die Capillarschlingen der Papillen oft so dicht, daß schwache Vergrößerung den Eindruck injizierter Capillaren machte. Diese Kokken saßen im Klumpen, meist wandständig in den größeren Gefäßen des Stratum reticulare; sie erfüllten die Capillaren der Schweißdrüsen und waren auch im Inhalt der größeren Arterien und Venen des subepidermidalen und Fettgewebes meist als wandständige Klumpen sichtbar. Es handelte sich um einen typischen Streptokokkus. Der Fall wurde von Finger als eine metastatische, bakteritische Dermatitis bezeichnet.

Fall 2. [Unna (l. c.) 1894.]

Ein Kind von 1 Jahr bekam im Anschluß an Masern einen neuen universellen Hautausschlag, der aus kleinen acneartigen Knötchen mit geringer peripherer Röte bestand. Die Krankheit begann mit mäßigem Fieber. Am nächsten Tage war das Exanthem stärker ausgebildet und dichter stehend. Auf einzelnen Knötchen hatte sich ein kleines kreisrundes, etwa stecknadelkopfgroßes, durchsichtiges Bläschen von hellgrauer Farbe entwickelt. Kopf, Brust, Rücken und Extremitäten waren befallen. Es bestand Katarrh der Nasenschleimhaut, während Mund und Rachenhöhle intakt erschienen. Am 3. Tage breitete sich das Exanthem weiter aus, und die Knötchen konfluieren teilweise. Die Bläschen auf denselben vermehrten sich. Nachdem noch einige Hauthämmorrhagien und Blutungen aus der Nase aufgetreten, das Fieber weiter gestiegen war, erfolgte der Tod am 5. Beobachtungstage.

Bakteriologischer Befund: In den Pusteln der Haut, in der Mundhöhle, im Parenchym der Leber und Nieren fanden sich Streptokokken.

Sektion: Bei der Sektion war das Exanthem teils abgeblaßt, teils bläulich rot unter Linsengröße. Lippe und Nasenschleimhaut excoriiert. Tonsillen geschwollen, die Schleimhaut des Zungenrandes nekrotisch, Nekrosen und Excoriationen an der Epiglottis, Schwellung der Milzfollikel, trübe Schwellung der Rindensubstanz der im ganzen anämischen, stark vergrößerten Nieren.

Histologischer Befund: Das anfangs acneähnliche, später pockenähnlich aussehende Exanthem verdankte seine Entstehung der Embolisation der Hautgefäße und der Überschwemmung der Oberhaut mit einer Streptokokkenart. Die größeren Bläschen stellen sich mikroskopisch als große gefächerte, mit einer dicken Horndecke überzogene Höhlen dar, die im Zentrum am höchsten über das Niveau der Haut aufragen, oder hier eine seichte Delle tragen und häufig eine radiäre fächerförmige Anordnung der Höhlen und Septen um ein Zentrum an der Basis erkennen lassen, welches in einer stark angeschwellenen Papille liegt.

Der Papillarkörper weist regelmäßig eine äußerst dichtgedrängte Kolonie von Streptokokken auf, während sämtliche Höhlen des darüberliegenden Bläschens von derselben Streptokokkenart erfüllt sind. Die Kokken kann man aus dem Bindegewebe einer oder mehrerer zentraler Papillen in die Blutcapillaren derselben und von hier aus in die arteriellen Capillaren und Arteriolen der mittleren Cutis verfolgen; selten reichen sie bis an die subcutane Grenze oder die kleinen Venen derselben Hautpartie. In den letzteren Teilen der Blutbahn findet man nur wandständige kleine Kolonien oder ganz vereinzelte Gruppen von 4 bis 8 Kokken, während unter dem Centrum, regelmäßig durch mehrere Schnitte verfolgbar, die Papillarschlingen und ein Teil der horizontalen arteriellen Äste der Papillarblutbahn von dichten Kokkenrasen infarziert und z. T. stark erweitert und ausgebuchtet sind. Endlich kann man von diesem Hauptherde aus die Kokken in die Lymphspalten der Papillen und von hier aus in diejenigen der Oberhaut verfolgen. Alles in allem findet sich der vollkommenste Typus einer Kokkenembolie des Papillarkörpers und in direktem Anschluß an dieselbe eine Infarcierung der Oberhaut in ihren Lymphorganen mit denselben Organismen. An der ausgebildeten Streptokokkenblase fällt die dicke und geringe Kompression der Blasendecke auf, welche aus den alten oberen Hornschichtlagen, einer ungemein gequollenen, auf das Fünf- bis Zehnfache der gewöhnlichen Dicke verbreiteten basalen Hornschicht und einer breiten aufgelockerten Körnerschicht besteht, in welcher das Keratohyalin noch sehr gut erhalten ist. Die gequollene basale Hornschicht zeigt breite rhomboidale Zelleiber mit scharfen Konturen und einem schwach oder noch stark tingiblen Kernrest. Die seitlichen Partien der Blase weisen ein beträchtliches intercelluläres Ödem auf. Diese Tendenz zu einer verbreiteten superbasalen Spaltenbildung ist bei der streptogenen Pustelkrankheit auch an den Haarbälgen, und zwar in ihrer ganzen Ausdehnung ausgeprägt und sogar hin und wieder an der äußeren Epithelwand der Knäueldrüsen.

Was die Degenerationsprodukte in den reifen Bläschen angeht, so finden sich die der Körnerschicht zunächst gelegenen Stachelzellen in retikulärer Degeneration, und es kommt an vielen Stellen zu einem Überquellen der oberen Schicht über die untere durch nachträgliche ödematöse Erweiterung der Höhlen und periphere Ausbreitung der retikulären Degeneration. Die dem Papillarkörper zunächst gelegenen Epithelien quellen in toto auf unter amitotischer Kernvermehrung und wandeln sich zum großen Teil in runde, lose aufgehäufte vielkernige Ballons um. Die zwischen den primär quellenden und kolliquierten Epithelien übriggelassenen Haupt- und Nebenhaken bestehen aus komprimierten kernhaltigen Epithelien, die einer langsamen Nekrobiose anheimfallen. Das interstitielle Ödem erstreckt sich bemerkenswerter Weise aber nicht auf die Cutis. Die Infiltration mit jungen Bindegewebszellen ist sehr gering, und es fehlt völlig die lokale Leukocytose. Es finden sich nur vereinzelte gut ausgebildete Plasmazellen, Mastzellen sind nicht besonders reichlich, aber häufiger und größer als normal entwickelt. Die Emigration weißer Blutkörperchen ist auch in den reifen, wohl ausgebildeten Bläschen auffallend gering: eine sehr auffallende Tatsache.

Bedeutendere Veränderungen als die Cutis im allgemeinen zeigen wieder die in dieselbe eingesenkten Epithelanhänge. Die Stachelschicht der Haarbälge weist vielfach Verflüssigung einzelner Epithelien und, sich daran anschließend, netzförmig verzweigte Spaltbildung auf; dies tritt besonders zwischen den äußeren basalen Zellagen und den nach innen gelegenen Epithelien hervor. Stellenweise löst sich ein verjüngter Haarscheidenzylinder samt dem Haar vollständig von dem Haarbalge ab, an welchem nur Reste der basalen Epithellage haften, ein der Blasenbildung im Deckepithel vollkommen analoger Vorgang. Das Haar selbst ist dabei nicht verändert. Hingegen ist die Hornschicht, welche den Haarbalgtrichter

auskleidet, überall dort stark aufgequollen, wo diese in den Bereich der Kokken-embolien und Bläschen gelangen. Charakteristischer noch sind die Veränderungen an den Knäueldrüsen. Wo diese die Bläschen durchziehen, ist das Epithel des Ganges gut erhalten, sogar die Körnerzellen, welche sich von außen in den Gang einsenken. Nur sind alle diese Epithelien besonders voluminös, teilweise ödematös. Am meisten geschwollen sind jedoch die innersten Gangepithelien und die sich nach unten an dieselben anschließenden Cuticularzellen. Die Quellung und Volumzunahme setzt sich an den Cuticularzellen den ganzen Gang hinunter bis in die tiefere Haut resp. bis zu den sekretorischen Knäuelzellen fort und ist so bedeutend, daß das Cuticularrohr als Ganzes keinen Platz mehr in dem Gange findet und sich innerhalb des Ganges spiralförmig hin und her windet.

Im großen und ganzen zeigen die Epithelanhänge mithin analoge Veränderungen wie das Deckepithel: eine auffallende Schwellung der jüngst verhornten Zellen und ein interstitielles Ödem in den unverhornten Schichten mit totaler Verflüssigung einzelner Epithelien, wodurch frühzeitig der Zusammenhang der Keimschicht mit den übrigen Epithelien gelockert wird.

Bezüglich der Beziehungen der Kokkeninvasion zur Entwicklung der Bläschen stellte Unna fest, daß sämtliche Epithelveränderungen bis zur Nekrotisierung des Epithels die Folgen der Einwirkung eines im Serum löslichen Giftes und bereits längst ausgebildet sind, wenn die Einwanderung der Kokken aus der Cutis in das Epithel beginnt. Unna stellte an drei verschiedenen Stadien der Bläschenbildung derartige Untersuchungen an, die für die später zu erörternde Pathogenese von Bedeutung sind. Im ersten Stadium zeigten die kleinsten senfkorngroßen Bläschen in der Epidermis das papulöse Stadium; die Stachelschicht war von weiten Lymphspalten durchzogen, durch totale Verflüssigung einzelner Epithelien im unteren Teile netzförmige Lücken aufweisend. Andere Epithelien daselbst waren z. T. ausgewaschen und des größten Teils ihres Protoplasmas, aber nicht ihrer Kerne beraubt. Im oberen Teile begann die retikuläre Höhlenbildung und als Decke fand sich eine ödematös geschwellte Körnerschicht und basale Hornschicht, andeutungsweise von nicht verflüssigten, dagegen komprimierten Epithelsträngen und unversehrten Schweißporen wie von Pfeilern getragen. In diesem Stadium ist noch kein Kokkus in den Bläschen zu finden, aber regelmäßig nimmt eine dichtgedrängte Kolonie von Streptokokken genau die Mitte des darunterliegenden Papillarkörpers ein, in einer oder mehreren Capillaren Infarkte bildend und in die benachbarten Arteriolen sich mit abnehmender Dichtigkeit fortsetzend. Als zweites Stadium bezeichnet Unna die Umwandlung der Papel zu Bläschen. Die unregelmäßigen Veränderungen, die das intercelluläre Ödem im unteren Teil der Stachelschicht hervorgebracht hat, verschwinden, je mehr einzelne Epithelien und Haufen solcher dadurch abgelöst werden und nun die ballonierende Degeneration mit amitotischer Kernvermehrung eingehen. Ebenso erhält der obere Teil des Bläschens durch fortschreitende retikuläre Degeneration, mächtige Auftreibung und Konfluenz der entstandenen Höhlen, die sich mit feinkörnig geronnenen, aber noch keine Fibrinreaktion gebender Lymphe füllen, ein gleichmäßiges Aussehen und regelmäßige Gestalt: das Bläschen ist reif. — Unterdessen haben die Kokken ihre Wanderung fortgesetzt. Sie sind aus den Capillaren des Papillarkörpers in die Lymphspalten desselben vorgedrungen und weiterhin in die unterste Stachelschicht. Auf der Höhe der Vesiculation findet man die Kokken in der Cutis noch unverändert oder nach der Tiefe zu spärlicher und in den Bläschen, in erheblicher Menge, nur in der ödematösen Basis der Peripherie. Einzelne Ketten ziehen sich von hier, besonders an den gröberen Balken entlang, in das Bläschen hinauf, doch sind diese in vielen reifen Bläschen spärlich und sehr oft gar nicht nachzuweisen. Ein drittes Stadium zeigt die Bläschen strotzend ge-

füllt, ihr Umfang hat sich nicht erheblich verändert, aber ihre Höhe ist gestiegen. Im Bau der Bläschen hat sich nichts verändert, als daß die retikulär degenerierten Partien der oberen Stachelschicht noch weiter von gerinnendem Exsudat aufgetrieben und die Bläschendecke und die sämtlichen Wände stärker komprimiert sind. Aber die Kokken haben sich in alle Spalten des Bläschens ergossen und durchsetzen in dichten Massen das die Höhlen ausfüllende Exsudat. Hier kommen jetzt die zierlichsten und längsten Ketten zur Anschauung, während in den engen Lücken der Blutcapillaren und superbasalen Falten die Kokken dichte Haufen bilden und den Streptokokkencharakter nicht deutlich hervortreten lassen. Demgegenüber fällt der Mangel jeglicher Kokkeninvasion in die Knäueldrüsen auf.

Fall 3. (Finger [l. c.] 1896.)

Ein 26jähriger Mann erkrankte 2 Monate nach Ulcus molle und Bubonenabsceß mit Schüttelfrost, heftigem Fieber und Durchfall. Am 3. Krankheitstag finden sich am Bauch, den unteren Extremitäten, dem Gesicht — besonders der Stirn — bei dem gut genährten Manne Efflorescenzen von zweierlei Aussehen: einmal teils runde, teils ovale, weizenkorngroße elevierte, leicht infiltrierte rote Knötchen, teils flache blaßrote, unter Fingerdruck abblassende Flecke. Gleichzeitig wurde bei 40° Fieber ein Geräusch an der Mitrals festgestellt. In den nächsten Tagen wird das Exanthem stärker, die beiden Exanthemformen treten schärfer hervor. Sie imponieren einmal als Roseolen, zum andern als längliche, zackige, elevierte, streifenförmig angeordnete, hell- bis bläulichrote, im Zentrum dunklere, derbe Infiltrate. Am 3. Tage ihres Entstehens sind sie hämorrhagisch. Einen Tag vor dem Tode treten an verschiedenen Stellen bis guldengroße Hämorrhagien in der Haut und dem subcutanen Zellgewebe auf.

Bakteriologischer Befund: Intra vitam auf Agar zahlreiche Streptokokken. Post mortem aus dem Herzblut und dem Blute der Hautefflorescenzen *Streptococcus pyogenes*.

Sektion: Endocarditis acuta ulcerosa valvulae mitralis post bubonem sin. Pyaemia cum tumore lienis acuto, infarctibus anaemicis, cum nephritide embolica, cum hepatide embolica, cum abscessibus haemorrhagicis membranae mucosae intestini tenuis, cum haemorrhagii capillaribus extensis cutis corporis totius, cum meningitide purulenta, abscessus retroperitonealis in regione inguinali et lumbali sinistra ex lymphangitide post bubonem.

Histologischer Befund: Die mikroskopische Untersuchung der noch nicht hämorrhagischen frischen Flecke ergab überall normales Epithel, höchstens in den unteren Lagen hier und da eine Eiterzelle. Die Papillen der Cutis sind vergrößert und plumper, daher die Retezapfen schwächig. Das Bindegewebe der Papillen ist locker durchsetzt von einem zelligen Infiltrate, das aus mononuclearen und polynuclearen Zellen besteht, die sich an den meisten Stellen an Zahl so ziemlich das Gleichgewicht halten, während an anderen Stellen die Eiterzellen zu kleinen dichten Häufchen zusammentreten. Ausgangspunkt dieser Infiltrate sind die Blutgefäße des Papillarkörpers, die erweitert, in ihrer Wand dicht von vorwiegend polynuclearen Eiterzellen infiltrierte erscheinen, welche letztere nach der Peripherie zu allmählich geringer werden, und die Infiltration des Papillarkörpers repräsentieren. Den Inhalt der Blutgefäße bilden teils Blutkörperchen, unter denen dann die polynuclearen weißen vorwiegen, teils Fibrin in fädigem Flechtwerk, teils dichte Kokkenmassen. Diese Kokken erfüllen die Blutgefäße meist in Form eines das Lumen vollständig erfüllenden Pfropfes, der aus sehr langen, vielfach verschlungenen Ketten gebildet wird. Die Schweißdrüsen sind z. T. normal, z. T. sind sie in ein mehr oder weniger lockeres Infiltrat mono- und polynuclearer Zellen eingebettet, das von den Blutgefäßen des Bindegewebes ausgehend, die Acini umspinnt. Stets finden sich in diesem Falle die

Blutgefäße der Schweißdrüsen von Kokken dicht erfüllt. Dort, wo die Kokken in den Blutgefäßen reichlicher, ist auch die Ansammlung polynuclearer Leukocyten im perivascularären Bindegewebe groß. Dieselben verdecken die Struktur der Acini, treten im Bindegewebe zu rundlichen Anhäufungen zusammen, die schon als Beginn miliarer Abscesse aufzufassen sind. Auch die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen sind von einem Infiltrate mono- und polynuclearer Zellen eingeschlossen, in welchem man nicht so selten eine von Kokken vollgepfropfte Capillare mit dem Schweißdrüsengange mitziehend wahrnimmt. Analoge Veränderungen periglandulärer Infiltrationen zeigen Haarbalg- und Talgdrüsen. Insbesondere sieht man hier und da die zu den Haarpapillen ziehenden Capillaren mit Kokken vollgepfropft. Um dieselben, also unter der Haarpapille, an manchem Haar eine dichte Anhäufung von Eiterzellen, die z. T. schon zu zerfallen beginnen und den Eindruck eines miliaren Abscesses machen. Das Fettgewebe ist von einem Netz von Zügen von Eiterzellen durchsetzt, die die einzelnen Fettläppchen umspinnen und sich stets um eine Blutgefäßcapillare gruppieren, die im Lumen einen Kokkenpfropf enthält. Neben den Capillaren der Cutis und Subcutis zeigen aber auch die größeren Gefäße mit bereits differenzierter Wandschicht auffällige Veränderungen, und zwar von zweierlei Art. Entweder ist die Wand der Blutgefäße intakt, aber in den in der Adventitia sitzenden Capillaren (*Vasa vasorum*) finden sich oft ausgeprägte Kokkenembolien mit perivascularer Eiterzelleninfiltration; das Lumen des Hauptgefäßes zeigt dann entweder Fibringerinnsel oder vorwiegend polynucleare Leukocyten. Oder aber das Lumen des Gefäßes wird mit einem Pfropf erfüllt, der Kokkenklumpen und Leukocyten enthält, während die Wand des Gefäßes und das perivascularäre Bindegewebe dicht von Eiterzellen infiltriert sind. Die Untersuchung der Hämorrhagien zeigt, daß diese nur ein vorgeschrittenes Stadium des ganzen Prozesses sind. Zu den gleichen Veränderungen wie in früheren Schnitten treten zwei Momente hinzu. Einmal die Hämorrhagie. Große Massen von roten Blutkörperchen durchsetzen und erfüllen die Lücken des subcutanen Bindegewebes und des Fettes, weniger intensiv das Stratum papillare selbst. Dazu kommt der Austritt der Kokken aus den Blutgefäßen. Dieser Austritt erfolgt in zweierlei Weise: einmal mit der Hämorrhagie oder auch durch das Heraustreten der Kokken aus den Blutgefäßen in das umgebende Gewebe. Nicht nur die Capillaren, sondern auch recht ansehnliche Gefäße werden in ihrer Wand von den Kokken durchsetzt: dieselben gelangen ins perivascularäre Bindegewebe, vermehren sich hier und daher finden sich in den Hämorrhagien Kokkenketten im Papillarkörper, im subcutanen Gewebe, den Schweißdrüsen und dem Fett in großer Zahl.

Fall 4. [Pezzoli⁷²) 1900.]

Eine 38jährige Frau erkrankte im Anschluß an Abort mit Erbrechen, Abführen, starker Blutung aus dem Genitale und heftigem Kopfweg. Die Temperatur, die bei der Aufnahme 37,9° betrug, steigerte sich in den nächsten Tagen erheblich und hielt sich fast kontinuierlich auf der Höhe von 39,7° bis 40,2°. 7 Tage nach Beginn der Erkrankung traten auf der Haut des Abdomens zahlreiche rote Flecke auf, die alsbald deutlich hämorrhagisch wurden und am nächsten Tage sowohl am Rumpf als an den Extremitäten als hanfkorn- bis tellergroße Hämorrhagien sichtbar wurden. Auf der Kuppe des linken Zeigefingers trat eine hämorrhagische Blase auf, desgleichen am nächsten Tage, in der Kreuzbeingegend auf den untersten Teil des Rückens übergreifend, eine handtellergroße Hämorrhagie, in deren Mitte die Epidermis blasig abgehoben war. Am nächsten Tage trat der Tod ein. Einige der Efflorescenzen auf der Haut waren deutlich eleviert.

Bakteriologischer Befund: Auf Agarplatten angelegte Kulturen aus der Milz, aus den Nieren und aus den encephalitischen Herden im Gehirn ergaben

Reinkulturen des *Streptococcus pyogenes*. Ebenso wurden in den Infarkten der Nieren, der Milz und in den encephalitischen Herden mikroskopisch zahlreiche Streptokokken nachgewiesen.

Sektion: Endometritis diphtherica post abortum (?), Endokarditis der Valvula mitralis mit eitrigen Infarkten in der Milz und in den Nieren, mit kleinen Blutungen in der Pleura, mit größeren Blutungen in der Haut des Stammes und der Oberarme, mit einer hämorrhagischen Blase am linken Zeigefinger, mit kleinen und größeren encephalitischen Herden im Großhirn, einer größeren Erweichungsstelle im linken Schläfenlappen und beginnender eitriger Leptomeningitis über den Zentralwindungen, mit subakutem Milztumor und parenchymatöser Degeneration der Organe. Atelektase des linken unteren Lungenlappens mit kleineren lobulär pneumonischen Herden. Frischer Decubitus in der Kreuzbeingegend.

Mikroskopischer Befund: Die Epidermis erscheint vollkommen normal, die Papillen von gewöhnlicher Größe und Breite. Auffällig ist die große Zahl von Anhäufungen von roten Blutkörperchen, welche sich sowohl im Stratum papillare als im Stratum reticulare cutis befinden und in kleineren und größeren Herden die Fibrillen des Bindegewebes auseinanderdrängen. Ähnliche, nur größere Hämorrhagien finden sich weiter unten sowohl im Fettgewebe selbst als auch in den Bindegewebszügen, welche die Fettläppchen umschließen. Die Capillaren sind überall im Bereiche der Hautefflorescenzen sehr stark erweitert und mit roten Blutkörperchen dicht erfüllt. Neben den Blutextravasaten finden sich an denselben Stellen Infiltrate, welche aus mono- und polynuclearen Rundzellen bestehen. Ausgangspunkt dieser Infiltrate sind die Blutgefäße, welche förmlich darin eingebettet erscheinen. Solche Infiltrate finden sich auch um manche Schweißdrüsen und im Fettgewebe; auch manche der Blutextravasate sind von einer dichten Infiltration von mono- und polynuclearen Leukocyten umgeben. Nach Weigert gefärbte Präparate lassen sowohl zahlreiche Capillaren der Papillen und des Stratum reticulare cutis als diejenigen, welche die Schweißdrüsentubuli und die Fettläppchen umgeben, an manchen Stellen als mit Kokken vollgepfropft erkennen. Diese Klumpen erweisen sich als ein Konvolut von Kokken, die in kürzeren oder längeren Ketten angeordnet sind. Außer in den Capillaren befinden sich die Kokken auch frei in den Infiltraten und in den Hämorrhagien: sei es, daß die Kokken die Capillarwand in großer Menge durchwucherten und sich ins perivaskuläre Bindegewebe fortsetzen, hier vermehrten und durch ihren Reiz zum Zustandekommen und der Vergrößerung des Infiltrats beitrugen, sei es, daß aus der zerrissenen Wand der Capillare Kokken und Blutkörperchen gleichzeitig zum Austritt in das umgebende Gewebe gelangten. Ähnliche Veränderungen zeigte der mikroskopische Befund des Decubitus in der Kreuzbeingegend, nur in intensiverem Grade ausgeprägt. Sowohl die Hämorrhagien als die Infiltrate des Bindegewebes und des Fettgewebes sind größer. Die Kokkenembolien betreffen nicht nur die Capillaren der Papillen und des Bindegewebes, sondern auch größere Gefäßstämme, besonders unten im Fettgewebe. An einer Stelle fand sich eine intraepitheliale Blase, welche mit Eiterzellen und Detritus ausgefüllt war: eine Art Impetigo welche, da nirgends eine Kontinuitätstrennung ihrer Decke zu sehen war, offenbar durch hämatogen dorthin verschleppte Streptokokken entstanden war. Pezzoli bezeichnet den Fall als Dermatitis haemorrhagica pyaemica.

Fall 5. (Pezzoli [l. c.] 1900.)

Ein 15jähriges Mädchen erkrankte im Anschluß an eine Erkältung mit Schüttelfrost, Schwäche, Mattigkeit, Schmerzen in der Brust und hohem Fieber. Es bestanden außerdem Schmerzen in den Phalangealgelenken der linken Hand und der Muskulatur des Vorderarms. Einige Tage später trat am linken kleinen Finger, sowie auf der Haut der Vola manus ein bläulich gefärbter Fleck auf. Am

nächsten Tage waren auf der Haut der Brust und des Bauches, besonders aber in den seitlichen Partien des Thorax, in der Nähe der Axilla, zahlreiche kleine bis erbsengroße hämorrhagische Flecke aufgetreten. Eben solche, zerstreut und spärlicher, auf der Streckseite der Extremitäten. Unter Delirien und hohem Fieber trat 3 Tage später der Tod ein.

Bakteriologischer Befund: Untersuchung der Infarkte der Milz ergab Reinkulturen des *Streptococcus pyogenes*. In den Schnitten aus den Infarkten der Milz und der Nieren wurden ebenfalls Streptokokken nachgewiesen.

Sektion: Frische Endokarditis der Valvula mitralis mit kleinen Blutungen im Endo- und Perikard, im Mediastinum, an der Pleura, in der Schleimhaut des Larynx, im Kleinhirn, in den Meningen, im Darm und in der Haut. Zahlreiche frische Infarkte der Milz, embolisch hämorrhagische Nephritis, akuter Milztumor und trübe Schwellung der parenchymatösen Organe. Chronische Entzündung der Tonsillen mit zahlreichen Pfröpfen.

Histologischer Befund: Die Epidermis ist normal, die Papillen stellenweise etwas zellreicher, sonst aber von normaler Dicke und Größe. Auch das Bindegewebe der Cutis erscheint im allgemeinen normal, nur sind die Capillaren etwas erweitert und in ihrer Umgebung die Bindegewebszellen vermehrt. Die schon makroskopisch wahrgenommenen Hämorrhagien finden sich teils mitten im Corium, teils von viel kleinerem Umfange in manchen Papillen. In der Umgebung dieser Hämorrhagien finden sich herdwise Ansammlungen von poly- und mononucleären Leukocyten, doch sind diese Infiltrate viel schwächtiger als im ersten mitgeteilten Falle. Mit Kokken angefüllte Blutgefäße waren in den untersuchten Fällen nicht nachzuweisen. Die Kokken lagen vielmehr frei, entweder in den Hämorrhagien zwischen den roten Blutkörperchen oder aber hauptsächlich in den die Blutextravasate umgebenden Infiltraten. Die Kokken sind in sehr geringer Zahl vorhanden, sehen teilweise wie gebläht oder schlecht gefärbt aus und sind teilweise in die Eiterzellen eingeschlossen. Die Anhangsgebilde der Haut, wie Haarbälge, Talgdrüsen und Schweißdrüsen sind vollständig normal, auch im Fettgewebe sind keine Veränderungen nachzuweisen.

Fall 6. [Fraenkel²⁷⁾ 1910.]

Das Wesentliche an diesem Falle war die Anwesenheit zahlreicher, äußerst dichtstehender, kaum mohnkorngroßer, rötlicher Efflorescenzen an der Streckseite beider Hände, von denen viele ein kaum stecknadelspitzen großes Zentrum erkennen ließen.

Bakteriologischer Befund: Es wurden der *Streptococcus viridans* (Schottmüller) gefunden.

Histologischer Befund: Es handelte sich nicht um einfache Blutaustritte, sondern um umschriebene, von Hämorrhagien begleitete, das kollagene Gewebe, speziell die Pars reticularis cutis betreffende, nekrobiotische Prozesse, die durch teils frei im Gewebe, teils, wenn auch in sehr geringer Menge, in einem größeren Arterienästchen dieser Schicht befindliche Kokken verursacht waren. Als Beweis für das vital erfolgte Eindringen der Krankheitserreger in das betreffende Gefäß mußte ein dieses erfüllender, hauptsächlich aus Leukocyten bestehender Thrombus angesehen werden.

Fall 7. [Fraenkel²⁶⁾ 1913.]

Eine 28jährige, am 12. VI. 1910 aufgenommene Frau war am 5. VI. von einer Hebamme mittels Extraktion entbunden worden. Die Nachgeburt kam spontan. Nach der Geburt Schüttelfrost, der sich seitdem täglich wiederholte. An der linken Ferse eine große blaurote Stelle mit entzündlichem Rand. An der rechten Gesäßbacke eine etwas mißfarbene fünfmarkstückgroße Hautpartie mit gerötetem Rand. Uteruskörper bis zum Nabel reichend, beide Parametrien druckempfind-

lich. Am 12. VI. waren die entzündlichen Hautstellen an der linken Ferse und in der rechten Glutäalgegend größer geworden und sahen brandig aus. Am nächsten Tage erfolgte der Tod.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Blut wurden *intra vitam* hämolytische Streptokokken gezüchtet, aus dem Blaseninhalt der Füße pyogene Streptokokken in Reinkultur.

Sektion: An den Füßen blasenförmige Abhebung der Haut. In der Gegend des Steißbeins, auf die rechte Glutäalgegend übergehend ein handtellergroßes, schmutzig belegtes Ulcus. Beim Einschnneiden zeigt sich der Grund bis tief in die Muskulatur hinein hämorrhagisch infiltriert und sulzig. Beide Parametrien verdickt und weich. Beim Einschnneiden trifft man auf erweiterte Venen, die z. T. flüssiges Blut, z. T., besonders rechts, dünnflüssigen Eiter enthalten und entzündlich gerötete mißfarbene Wandungen darbieten. Auch in der Uterussubstanz erweiterte Venen mit eitrigen Inhalt. Die anatomische Diagnose lautete; Uterus puerperalis, Thrombophlebitis purulenta parametr. utr., Pachymeningitis fibrinosa.

Histologischer Befund: Die Untersuchung eines Stückes der erkrankten Haut der Ferse zeigte die dicke Hornschicht von den tieferen Oberhautschichten abgelöst. Die Zellen der letzteren sitzen z. T. in schollig miteinander verklumpten Massen, z. T. in spindelförmig lang ausgezogene Gebilde umgewandelt, dem Papillarkörper nur lose auf. Die Papillenspitzen sind geschwollen, die hier verlaufenden Capillaren strotzend gefüllt. Auch die Gefäße der Pars reticularis, Arterien, Venen und Capillaren sind durch Blut stark ausgedehnt. In einzelnen größeren Arterienästen sind spärliche Leukocyten angesammelt, andere gleichgroße, an der Grenze gegen die Subcutis gelegene Arterien enthalten Fibrin und Leukocyten. Über alle Schichten der Haut zerstreut, bis in die Subcutis hinein, sieht man zahlreiche teils quer, teils längs getroffene röhrenförmige Kanäle, die sich als mit Streptokokken vollgepfropft erweisen. Man beobachtet einmal streptokokkenhaltige größere Arterienäste, sowie durch Streptokokken verlegte, zu diesen gehörende Vasa vasorum und ferner größere Venenstämmchen, die teils mit wandständigen Leukocytenthromben, teils durch rote Blutzellen prall gefüllt sind. Hier und da ist es zu einer schweren Schädigung der Venenwand derart gekommen, daß zwischen die Wandschichten ein aus Blut, Fibrin und spärlichen Leukocyten bestehendes Exsudat gesetzt und dadurch das Lumen der betreffenden Vene auf einen relativ schmalen Spalt verengt ist. Ob nicht manche der perivascular gelegenen kokkenhaltigen Kanäle als Lymphgefäße anzusehen sind, war nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Glykogen war nicht nachzuweisen, dagegen zeigten sich speziell in einzelnen streptokokkenhaltigen Arterienästen ganz enorm geschwollene Endothelien, bald noch der Wand anliegend, bald frei im Lumen. Es findet sich dabei eine nur unwesentliche Schädigung des Hautgewebes, wenigstens, soweit es sich um exsudative Vorgänge handelt. Und trotzdem ist die Wirkung der Krankheitserreger eine recht gewaltige gewesen wie die schon makroskopisch erkennbare Blasenbildung an der harten Haut der Fußsohle beweist. Und diese ist aufgetreten, obwohl die den eigentlichen Capillarkörper und die obersten Schichten der Pars reticularis versorgenden Gefäße frei von Streptokokken geblieben sind. Hier war also die Fernwirkung der Bakterien eine sehr große. Die Reaktion der Gefäße auf die Streptokokkenanhäufungen war nicht sehr stark, nur die an solchen Stellen entstandenen wandständigen Thromben weisen auf eine Schädigung der Wand hin. Es war auch an Venen, und zwar ohne daß diese Streptokokken zu beherbergen schienen, wenigstens stellenweise zu einer ernsteren Wanderkrankung gekommen, die sich als fibrinöse Entzündung mit Beeinträchtigung des Lumens an der betreffenden Strecke dokumentierte.

Fall 8. (Fraenkel [l. c.] 1913.) Im Anschluß an Masern entwickelten sich bei einem $\frac{3}{4}$ jährigen Knaben an beiden Fußsohlen, in geringerem Grade auch an Ober- und Unterschenkeln, ausgedehnte bläulich gefärbte Partien, an denen die Haut z. T. in großen Blasen abgehoben war. Der Tod erfolgte 5 Tage später. Der Befund hatte den Verdacht erweckt, daß es sich um eine eigenartige, ätiologisch allerdings unklare Gangrän des linken Beines gehandelt habe.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Inhalt einer Blase am Finger und aus dem Blute der Leiche wurden Erysipel-Streptokokken in Reinkultur gezüchtet.

Sektion: An der Beugeseite des Zeigefingers der rechten Hand befindet sich eine hämorrhagische Blase. An beiden Beinen, am Ober- wie Unterschenkel sieht man bis zehnpfennigstückgroße blaue Stellen, über denen die Haut nach Art von Brandblasen gelöst ist. In größerer Ausdehnung finden sich solche auch an den Zehen des rechten Fußes, sowie an der Fußsohle, von der die Haut im ganzen vorderen Drittel blasig abgehoben ist. Der rötlich gefärbte Blaseninhalt ist dünnflüssig. Am linken Fuß fehlt die Oberhaut bis zu Knöchelhöhe. Das bloßliegende Corium ist tiefrot und glänzend, beim Einschneiden zeigt das Unterhautgewebe ein diffus rotes mißfarbenes Kolorit und weiche zerfließliche Konsistenz.

Histologischer Befund: Die Oberhaut ist etwa von der Mitte der Körnerschicht an blasig abgehoben. Der noch haftende Rest zeigt undeutliche Kernfärbung und ist bedeckt von einem körnigen Detritus, dem stellenweise noch Komplexe zusammenhängender, lang ausgezogener Epithelzellen, aber keine Mikroorganismen beigemengt sind. Im Bereich der Blasenbildung ist der Papillarkörper geschwollen, und man nimmt, sowohl in der Pars papillaris wie reticularis ein sich an Methylenblauschnitten sehr scharf durch seine dunkle Färbung abhebendes zierliches Netzwerk feinsten Kanälchen wahr, die dieses Kolorit dichten Streptokokkenanhäufungen verdanken. Sie umspinnen auch die Körper der Knäueldrüsen, zeigen an anderen Stellen an Wunderknäuel erinnernde Bildungen und finden sich bis ins Unterhautgewebe hinein, hier aber weniger ausgedehnt. Eingesprengt in die Maschen dieser Netze liegen große Mastzellen in nicht unbeträchtlicher Zahl. An den Wandschichten eines größeren Arterienastes der Subcutis lassen sich mit Streptokokken angefüllte, röhrenförmige Hohlräume, sowohl in der Adventitia als auch zwischen Media und Elastica interna wahrnehmen. Die Bakterien liegen hier in solcher Menge, daß über die Struktur der Innenwand dieser Hohlräume nichts Bestimmtes auszusagen ist. An solchen Stellen, an denen die Bakterien aber nur wandständig gruppiert sind, finden sich in dem noch freien Lumen Blutzellen, so daß die Deutung dieser Kanäle als Vasa vasorum berechtigt erscheint. Im Lumen einer Arterie in der Subcutis zahlreiche Streptokokken, so daß an der intravascularen Lagerung der Kokken nicht gezweifelt werden kann. Diese durchsetzen z. T. das Intimagewebe und sind zwischen Intima und Elastica interna eingedrungen. Es handelt sich um eine Überschwemmung der Blutbahn mit Streptokokken unter Bevorzugung des Capillargebiets. Aber auch in größeren Gefäßästen der Hautarterien sind sie vorhanden. Sie finden sich, wenn auch nicht in großer Menge, sowohl im Lumen als auch, hier total obturierend, in den zugehörigen Vasa vasorum. Auf diese enorme Verlegung der capillaren Gefäßbahnen ist das an den befallenen Hautbezirken konstatierte hochgradige Ödem sowohl als auch die blasenartige Abhebung der Oberhaut zu beziehen. Zu einer zelligen Exsudation ist es wie im vorigen Falle an keiner Stelle der erkrankten Hautpartie gekommen.

Fall 9. (Eigene Beobachtung. Hautklinik Heidelberg.)

Ein kräftiger Mann von 35 Jahren erkrankte am 10. V. 1918 an Angina. Im Anschluß daran Anschwellen der Glieder und Blasenbildung auf der Haut bei hohem Fieber. Damals fand sich an den Händen, Schultern, Nacken, Hals und

Gesicht eine große Anzahl bis zu einmarkstückgroßer Blasen, die z. T. mit wässerigem, zumal hämorrhagisch-eitrigem Inhalt gefüllt waren. Der Kranke erholte sich wieder, fühlte sich aber in der Folgezeit nie so recht gesund. – Am 19. I. 1919 morgens trat unter Schüttelfrost und starkem Benommensein Fieber auf bis $39,2^{\circ}$. Am 20. Januar morgens hatte sich ein ausgedehntes Exanthem über den ganzen Körper ausgebildet, das besonders den Rumpf und die oberen Extremitäten, und zwar den Rücken und die Streckseite der Oberarme befallen hatte. Es besteht aus stecknadelkopfgroßen Knötchen von gelbroter Farbe, daneben größeren Efflorescenzen in Kreisform mit wallartig verdicktem, hyperämischem, wegdrückbarem Rande und schwachgelblichem Zentrum. Die Herde konfluieren z. T. zu großen Plaques. Das Exanthem zeigt sich auch in Hohlhand und Fußsohle, hier mit mehr bläulichrotem Farbenton. Es werden drei verschiedene Effloreszenztypen (kleine Knötchen, größere Herde von Rumpf und Arm) excidiert. Abends betrug die Temperatur $38,2^{\circ}$. Über dem Herzen wurde ein leises blasendes Geräusch an der Mitralis festgestellt, im übrigen boten die inneren Organe nichts Krankhaftes. Am 21. Januar war das Exanthem etwas abgeblaßt. Der hyperämische Rand aber immer noch wegdrückbar. Am Nachmittag ist ein neuer Schub auf beiden Gesäßbacken aufgetreten. Die Efflorescenzen zeigen hier eine deutliche urticarielle Schwellung. Daneben haben sich am Rücken auf den von gestern her noch bestehenden Plaques neue stärker gerötete urticarielle Herde im Halbkreis und Kreisform ausgebildet. Vereinzelt ist es im Zentrum dieser Herde zum Auftreten kleiner Bläschen mit serösem Inhalt gekommen. Ein solches Bläschen wird zur Untersuchung excidiert. Der Stuhlgang war die letzten Tage verstopft, das Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigt im Sinne von Bewußtseinsstrübung und großer körperlicher Hinfälligkeit. 22. I. kein neues Auftreten des Exanthems, das alte blaßt ab; nachmittags 4 Uhr plötzlich 40° Fieber mit starkem Kopfweh. Am nächsten Morgen haben sich, auf das ganze Vorderhaupt verteilt, mehrere erbsen- bis hühnereigroße Blasen gebildet, deren Inhalt zunächst rein serös ist. Am Nachmittage ist es durch Konfluieren der Blasen auf dem rechten Stirnbein zu einer völligen Abhebung der Oberhaut gekommen. Die Umgebung der Blasen ist entzündlich gerötet und ödematös geschwollen. Das Ganze machte zunächst den Eindruck eines Erysipels, doch spricht dagegen die Tatsache, daß sich an der unteren Seite des linken Vorderarms ebenfalls eine taubeneigroße, halbkugelig straff vorgewölbte Blase mit serösem Inhalt und entzündlichem Hof im Laufe der Nacht entwickelt hat. Ihr Inhalt ward sofort steril entnommen und bakteriologisch untersucht. Desgleichen Armvenenblut. Im Urin wurde reichlich Albumen und Blut festgestellt, vereinzelte granulierte Zylinder. Temperatur abends $40,2^{\circ}$, Benommensein, Kopfschmerz. Am 24. I. besteht nahezu völlige Anurie; am rechten Ellenbogen ist eine neue Blase aufgetreten; am 25. I. ist die Temperatur unverändert hoch, das Gesicht ödematös, noch keine Urinsekretion. Am 26. I. treten Blasen auf der Nase, Wange und Oberlippe auf, sowie an der Streckseite des rechten Unterarms. Gleichzeitig auf den beiden Handrücken ein circinäres, z. T. lenticuläres Erythem. Am 27. I. beginnt die Urinsekretion wieder, das Erythem des Handrücken ist verschwunden, dagegen eine neue Blase auf dem äußeren Rande des linken Pectoralis, desgleichen am Kinn und Hinterkopf aufgetreten. Am 30. I. ist die Temperatur $38,5^{\circ}$, die Blasenbasis z. T. mit einem nekrotischen Schorf bedeckt, z. T. mit einem mißfarbenen, schmierigen Belag. Am 1. II. ist die Temperatur lytisch abgefallen, der Blasenboden hat sich gereinigt. Der Kranke macht dann eine ungestörte Rekonvaleszenz durch. Am 21. II. ließ sich an den Stellen, wo die Blasen gesessen hatten, noch immer eine grobfleckige Rötung beobachten.

Bakteriologischer Befund: Aus dem Armvenenblut ergab sich kein Befund. Dagegen gelang es sowohl aus den am 21. I. aufgetretenen Bläschen,

sowie aus den am 23., 24. und 27. aufgetretenen Blasen Streptokokken zu züchten, und zwar hämolytische Streptokokken.

Histologischer Befund: Ein erythematöser Herd zeigte mikroskopisch eine im ganzen abgeflachte Epidermis und zwar dort, wo der Papillarkörper geschwollen war. Das Stratum spinosum war dann vielfach nur auf wenige Zelllagen beschränkt, die Epithelleisten verstrichen oder sehr schmal (durch das Ödem des Papillarkörpers). In den oberflächlichen Schichten der Epidermis waren keine Leukocyten zu finden. Kernteilungsvorgänge waren nicht vorhanden. Dagegen fanden sich vereinzelt Leukocyten im Stratum germinativum, entsprechend den zellreichen Exsudationsprozessen im Papillarkörper. An einer Stelle kann man einen kleinen Leukocytenherd an der Epithel-Papillarkörpergrenze feststellen. Bei Durchsicht einer Reihe von Serienschnitten liegt dieser Herd scheinbar in der Epidermis nach allen Seiten vom Rete umgeben. Zum Papillarkörper hin führt hier scheinbar eine Capillare. Bei Durchforschung weiterer Schnitte zeigt sich jedoch, daß sich das kleine Absceßchen — denn um ein solches handelt es sich — am Ende der Capillare entwickelt und ausgebreitet hat. Die Epidermis ist über diesem Absceßchen blasenförmig abgehoben, von einzelnen Leukocyten durchsetzt, sonst aber unverändert. Darunter finden sich im ödematös sehr stark gequollenen Papillarkörper ausgedehntere exsudativ-leukocytäre Veränderungen. Rechts und links von dem kleinen Leukocytenherd liegen zwei noch kleinere derartige Herde. Darunter sieht man in der Cutis, gleichsam als Spitze eines Dreiecks, dessen Basis gegen die Epidermis hinweist, ein Gefäß mit ausgedehnter perivascularer Infiltration. Der Papillarkörper ist ödematös geschwollen und diffus mit Leukocyten durchsetzt, die in der Umgebung der Capillaren mit mononucleären Rundzellen — denen gegenüber sie hier in der Minderzahl sind — zusammen Infiltrate bilden. Auch dort, wo größere Infiltrate aufgetreten sind, ist die Schwellung der Endothelien nur gering. Zur tieferen Cutis hin nimmt der Leukocytengehalt ab, dafür sind aber die Gefäße hier sehr stark erweitert, ihre Endothelien gequollen. Die perivascularäre Zellinfiltration ist nur schwach ausgeprägt. Die Subcutis ist völlig frei von Veränderungen, auch die Gefäße ihrer Umgebung sind normal. Die Talgdrüsen und ihre Umgebung sind nicht verändert, ebenso die Umgebung der Schweißdrüsen. Die Drüsenlumina sind frei.

Die Untersuchung einer subepidermoidalen Blase zeigt eine stark abgeflachte Epidermis als Blasendecke, die Blase selbst ist mit einem von Leukocyten durchsetzten Fibrin ausgefüllt, während die Epidermisdecke völlig frei von zelligen Elementen ist. Diese sitzen hauptsächlich am Boden der Blase, durchsetzen das umgebende Cutisgewebe. Bakteriologisch finden sich in den einzelnen Absceßchen Kokken in relativ geringer Zahl, die hier und da Ansatz zur Kettenbildung zeigen und sich bis in die Capillaren hinein verfolgen lassen, während die darüber gelegenen Bezirke völlig frei von Kokkeninvasionen sind.

Fall 10. (Eigene Beobachtung. Med. Klinik Heidelberg.)

Eine 44-jährige Frau erkrankte am 23. Februar mit Fieber, Kopf- und Halsschmerzen. Am 26. II. hatte sie ein Gefühl des Brennens auf der Bauchhaut, sie bemerkte hier eine Rötung und auf den Armen einen fleckigen Ausschlag. An den beiden folgenden Tagen breitete sich der Ausschlag weiter aus, das Allgemeinbefinden verschlechterte sich, es entleerte sich nur spärlich Urin, der stark eiweißhaltig war. Bei der Aufnahme hatte der Ausschlag eine scharlachfarbene Rötung angenommen. Er bedeckte das Gesicht und die Kopfhaut vollständig, die Partien um den Mund blieben nicht frei. Er erstreckte sich weiterhin auf den Rücken, weniger auf die Brust; an der Handinnenfläche und den Handgelenken, sowie auf der Streckseite der Oberarme ist er wiederum sehr deutlich. Auf der Brust finden sich zahlreiche disseminierte Purpuraefflorescenzen von Stecknadelkopf-

größe und darüber. Sie sind hochrot, meist etwas über die Hautoberfläche erhaben. Von der Gegend des Nabels ab konfluieren sie zu einem tiefblauroten Purpurausschlag, welcher sich um das Genitale bis auf die Innenseite der Oberschenkel im Zusammenhang erstreckt und das ganze Schenkeldreieck ausfüllt. Weiter abwärts stehen die Purpuraefflorescenzen wieder mehr disseminiert, distalwärts an Intensität abnehmend. Auffällig ist, daß an den Beinen, im Gegensatz zu Kopf, Rumpf und oberen Extremitäten die Erythemkomponente vollständig fehlt. An beiden Vorderarmen hat das Exanthem den Charakter eines morbilliformen papulösen Ausschlags, verschwindet aber auf Druck vollständig. Auch die Purpuraefflorescenzen sind zum größten Teil über die Haut erhaben. Das Exanthem im Gaumen macht am meisten den Eindruck eines hämorrhagischen Scharlachs. Die Conjunctivae bulbi zeigen beiderseits ausgedehnte Ekchymosen. Die Tonsillen sind beiderseits stark zerklüftet und gerötet, aber ohne Belag. Die Mundschleimhaut ist z. T., ebenso wie die Wangenschleimhaut, im besonderen am harten Gaumen, mit einem weißlichen Belag bedeckt. Die Unterkieferdrüsen sind fühlbar, aber wenig druckempfindlich. Die Herztöne sind rein. Milz eben fühlbar. Urin: Albumen +, Urobilin +, Urobilinogen +, Kaliprobe +. Im Sediment zahlreiche rote Blutkörperchen, granulierte und Erythrocytenzylinder. Am nächsten Tage hat sich das Erythem am Körper weiter ausgebreitet, so daß man jetzt fast ein typisches Bild eines schweren Scharlacherythems mit hämorrhagischer Komponente vor sich zu haben glaubt, besonders am Kopf. An den Armen ist das Exanthem noch mehr konfluert. An den Beinen treten zahlreiche Purpuraefflorescenzen auf. Auf der Schleimhaut des Mundes haben sich am Gaumen, an der Schleimhaut der Wangen und der Rachenwand mehrere Blutblasen gebildet; es besteht eine starke Stomatitis mit intensivem Foetor ex ore. Aus der Harnröhre und Vagina entleert sich blutige Flüssigkeit. Nachmittags sind die Blutungen zahlreicher geworden; neben den Purpuraflecken treten jetzt große zusammenhängende Blutextravasate auf der Haut des Gesichts (linke Schläfenseite) und an Brust, Rücken und Armen auf. In der Schenkelbeuge ist die Haut zusammenhängend dunkelblaurot verfärbt und verdickt. Am folgenden Tage verfällt die Kranke zusehends. Das Gesicht ist durch zahlreiche oberflächliche Blutungen und durch große zusammenhängende, blaurot durchscheinende subcutane Blutungen entstellt. In der Mundschleimhaut zahlreiche Blutungen, Tonsillen und Rachen mißfarben, fast wie gangränös aussehend. Auf der Haut haben sich diese Blutungen ebenfalls ausgedehnt. Aus der Fingerbeere entleert sich beim Einstechen fast klare seröse Flüssigkeit; am Ohr läppchen gelingt es, Blut zu bekommen, und nachdem es einmal zu bluten angefangen hat, gelingt es schwer, die Blutung zu stillen. Der Tod erfolgte nachmittags $\frac{1}{2}$ 3 Uhr. Die Blutuntersuchung hatte folgendes Ergebnis: 28. II. 5100 Leukocyt. (80% polymorph., 17% Lymph., 2,5% Mononücl., 0,5% Eos.). 2. III. 5200 Leukocyt. (4% polymorph., 88% Lymph., 7,5% Mononücl., 0,5% Eosinoph.).

Sektion¹⁾: Die Haut ist von braunrötlicher Farbe. An den unteren Extremitäten ist sie dicht besät mit blauroten bis schwarzroten stecknadelkopf- bis linsengroßen Flecken und wenig erhabenen Papeln. Die letzteren zeigen z. T. — besonders an der Innenseite der Oberschenkel — im Zentrum ein Bläschen mit trübem Inhalt. Die Papeln zeigen nirgends im Zentrum eine Eindellung. Der Ausschlag nimmt am Rumpf und an den Füßen an Dichte ab und zeigt dort einen rein fleckigen Charakter. An den Armen nimmt er wieder an Dichte zu, doch finden sich auch hier nur blaurote Flecke, keine Papeln. Die Flecken sind kleiner als die an

¹⁾ Für die Überlassung des Falles und der klinischen Daten bin ich Herrn Geheimrat Krehl, für das Sektionsprotokoll Herrn Geheimrat Ernst zu großem Dank verpflichtet.

den unteren Extremitäten. Auf der Brust finden sich einige fast zehnpfennigstückgroße blauschwarz verfärbte Stellen. Die Nates zeigen eine kirschrote Verfärbung; sie sind mäßig besät mit den oben beschriebenen Flecken und Papeln, die den Rücken fast völlig frei lassen, dagegen wie an der Vorder- so an der Rückseite der Ober- und Unterschenkel stark an Dichte zunehmen. Die Haut des Gesichts ist ödematös geschwollen. Am Kinn findet sich ein etwa zweimarkstückgroßer Oberhautdefekt mit braunschwarzen, trockenem, verschorftem Grund. Ein gleichartiger Oberhautdefekt verläuft längs des Nasenwinkels. Auf den Wangen, an der Stirn und auf der Kopfhaut finden sich multiple stecknadelkopf- bis linsengroße, braunschwarze, verschorfte Hautdefekte. Die Lippen sind gänzlich bedeckt mit braunschwarzen trockenen Borken. Die anatomische Diagnose lautete: Ausgebreitetes hämorrhagisches, teils papulöses, teils vesico-pustulöses Exanthem, besonders der unteren Extremitäten, geringer am Rumpf und den oberen Extremitäten; am vorgeschrittensten, mit Geschwürs- und Ödembildung im Gesicht. Multiple petechiale und größere Blutungen im Oesophagus, Dünn- und Dickdarm, der Nierenbeckenschleimhaut. Haematometra cervicis. Verschorfung in der Pharynx- und Magenschleimhaut; keine deutliche Milzschwellung, keine Angina. Verfettung und Trübung der Leber. Bronchitis mit Hypostase in beiden Lungen. Dilatatio cordis (Variola).

Histologischer Befund: Die Epidermis zeigte das für die beginnende Vesiculation charakteristische Bild. Die Retezapfen sind verbreitert, vergrößert und z. T. zu mächtigen Zapfen entwickelt. Die Retezellen sind selbst aufgequollen, am stärksten direkt oberhalb der Papillen, während in den höheren Epidermis-lagen diese Aufquellung noch nicht zu sehen ist. An einzelnen Stellen ist es zur Bildung kleinster wabenartig aufgebauter Bläschen gekommen, die durch ein zierliches Gerüstwerk in verschiedene Kammern geteilt sind.

Der Papillarkörper ist an den der Epidermisveränderung entsprechenden Stellen in seiner Ausdehnung erheblich eingeeengt. Die einzelnen Papillen liegen als kleine, meist kurze, stets aber schmale Septen zwischen den gequollenen Retezapfen. Ihre Capillaren sind außerordentlich stark erweitert und vielfach mit Kokkenhaufen angefüllt; diese lassen z. T. zierliche Kettenform erkennen. Sie liegen nicht wie Emboli in den Gefäßen, diese völlig verschließend, sondern sind zu lockeren Haufen im Serum bzw. der Blutsäule angesammelt, oftmals das Lumen völlig durchsetzend, oftmals nur in wenigen Exemplaren regellos verteilt. In einer Papille ist es zur umschriebenen Wandnekrose einer Capillare gekommen. Von dieser Nekrose aus sind die Kokken in das Gewebe eingedrungen und haben sich mit den ausgetretenen roten Blutkörperchen zusammen zu einem großen Herde entwickelt, der fast die ganze Papille einnimmt. Der Ausgang der Kokken von dieser Gefäßwandnekrose aus läßt sich auf Serienschnitten direkt verfolgen. Entscheidend für die hämatogene Entstehung dieser Kokkenherde muß der Umstand angesehen werden, daß in der unmittelbar über ihnen liegenden Epidermis — obwohl hier umschriebene, kleinste, blasige Degeneration der Retezellen vorliegt — auch nicht ein Kokkenpaar zu sehen ist. In einem gewissen Gegensatz zu diesen Veränderungen steht die im übrigen recht geringe Reaktion der Gefäßendothelien. Namentlich in den Capillaren ist die Endothelschwellung sehr gering, oft überhaupt nicht nennenswert ausgesprochen; hier fehlt auch häufig jede perivaskuläre Gefäßinfiltration.

Die Gefäße der eigentlichen Cutis zeigen jedoch stärkere Veränderungen. Hier finden sich vielfach ausgesprochen gequollene Gefäßendothelien, obwohl die Kokken nach Anzahl ihres Auftretens in den einzelnen Gefäßlumina erheblich geringer sind. Auch die perivaskuläre Infiltration ist stärker entwickelt. In diesen Infiltraten herrschen polynucleäre Leukocyten bei weitem vor. Im all-

gemeinen hat man aber den Eindruck, daß gegenüber der perivaskulären Infiltration die Erweiterung der Gefäße entschieden im Vordergrund steht. Diese Gefäßerweiterung reicht sogar bis über das Gebiet der Schweißdrüsenanlage hinaus in die Subcutis, wo dieser Gegensatz besonders augenfällig ist.

Das ganze histologische Bild, einschließlich der Bläschenbildung in der Epidermis ließe sich an und für sich in Analogie zu dem von Unna beobachteten, eingangs beschriebenen Falle restlos als eine reine Streptokokkenwirkung erklären. Auch klinisch war die Diagnose Variola ohne weiteres nicht zu stellen gewesen. Für diese Diagnose spricht jedoch neben der sicherlich vorhandenen erhöhten Infektionsmöglichkeit — im Heimatsort der Kranken waren wiederholt Pockenfälle aufgetreten, mit denen sie als Krankenpflegerin in enge Berührung gekommen war — die Tatsache, daß sich eines der bei der Sektion beschäftigten Institutsmitglieder mit Variola angesteckt hat.

Über die Beziehungen zwischen Purpura variolosa und Streptokokkensepsis wird von anderer Stelle berichtet werden. Mir kann es im vorliegenden Falle nur darauf ankommen, den Fall in bezug auf die Streptokokkenbefunde im Sinne hämatogener metastatischer Dermatosen zu verwerten.

Zum Schluß des kasuistischen Teiles wäre hier noch ein Fall zu erwähnen, der zwar den gestellten Forderungen nicht ganz genügt, aber ein besonderes Interesse dadurch verdient, daß die Entwicklung der Efflorescenzen über eine Reihe von Tagen hin verfolgt werden konnte und so Gelegenheit gab, die Umwandlung bis zur schließlichen Nekrosenbildung und Abstoßung der zugrunde gegangenen Gewebelemente zu verfolgen. Es handelte sich [Werther⁹²) 1906] um eine 44jährige Frau, die mit einem erysipelähnlichen entzündlichen Infiltrat am rechten Unterschenkel erkrankte. Einige Wochen darauf entwickelte sich eine Schwellung, Rötung und Schmerzhaftigkeit der linken Wange und der Augenlider und ein Hautausschlag an den Extremitäten. In den letzten Tagen trat unter Schüttelfrost, Fieber, einem systolischen Geräusch über allen Ostien ein Erythem auf, das aus fingernagelgroßen und kleineren Flecken mit Blutaustritten bestand. Der größte Teil der rechten Gesichts- und Schädelhälfte und ein kleinerer Teil der linken zeigte außerdem noch auffallende Veränderungen. Die rechte Wange ward von einer scharf umschriebenen kreisförmigen, am Rande wallartig ansteigenden dunkelblauroten Anschwellung eingenommen. An dem gegen den Unterkiefer rand gelegenen Teile ist auf dieser Hauterhebung eine bullöse Abhebung der Epidermis erkennbar, durch die ein seröser Inhalt durchschimmert. Im übrigen aber ist die ganze Erhebung durch ein hämorrhagisches Exsudat gebildet, das an einigen Stellen, wo die Epidermis geplatzt ist, eine sulzige Konsistenz zeigt. Die das Jochbein bedeckende erhabene Partie ist an der Oberfläche zu einem lederartigen, trockenen, schwarzen Schorfe umgewandelt. Am unteren Rande der ganzen Schwellung ist ein entzündlicher Hof erkennbar, dem ein tief ins Corium hineinziehendes Infiltrat entspricht. In der rechten Schläfengegend liegt das Corium zutage, von einem dünnen, serös eitrigen, übelriechenden Sekret bedeckt. Die ganze rechte Schläfen- und der größte Teil der rechten Parietalgegend zeigen Verlust der Epidermis und der Haare, so daß die Patientin ein teilweise skalpiertes Aussehen hat. Erst nach vorn auf der Stirn findet sich wieder das ursprüngliche, dem der rechten Wangengegend völlig gleichende, subepidermoidale, serös hämorrhagische Exsudat. Ähnliche Veränderungen fanden sich an der linken Schläfengegend und am rechten Unterschenkel. 5 Tage später waren die erhabenen blau-roten Partien im Gesicht eingetrocknet, und am Rande der Schorfe zeigte sich die beginnende Demarkation, die zwei Tage später zur Abstoßung der Schorfe führte. Wieder zwei Tage später traten unter erneutem Temperaturanstieg und Schüttelfrost im Gesicht und an den Extremitäten neue Efflorescenzen in Gestalt

von roten, leicht erhabenen, zackigen Flecken und Petechien auf. Vier Tage danach entwickelte sich ein Lidödem am linken Auge, am rechten Unterschenkel hinten eine talergroße blutige Suffusion. Am nächsten Tage erfolgte der Tod.

Sektion: Anämie. Dermatitis. Nephritis parenchymatosa haemorrhagica. Stauungs- und Fettleber, Lungenödem, fettige Degeneration des Herzmuskels, frische eitrige Meningitis, chronische Arthritis beider Kniegelenke.

Histologischer Befund: In Schnitten durch das zuletzt aufgetretene Erythem fand sich eine Entzündung in der Cutis, besonders um die mächtig erweiterten, z. T. mit roten Blutkörperchen ausgestopften, mittleren und kleinsten Gefäße und entlang denselben. Außerdem fanden sich Blutaustritte in der Cutis. Eine größere Arterie der Subcutis enthielt in ihrem Lumen ein Fibringerinnsel mit zahlreichen weißen und roten Blutkörperchen und vielen zierlichen Streptokokkenketten. In den Capillaren der benachbarten Schweißdrüsen und denen der obersten Cutisschicht fanden sich ebenfalls Streptokokken. Diese Kokkenketten müssen als Entzündungserreger angesprochen werden. Die Intensität der Entzündung war zu verschiedenen Zeiten und an den verschiedenen Stellen der Haut eine verschiedene: Es fand sich eine ganze Effloreszenzenreihe vom einfachen oberflächlichen Erythemfleck bis zu tiefer Schorfbildung von Linsen- bis zu doppelter Handtellergröße. Klinisch handelte es sich um eine Streptokokkeninfektion mit Metastasen in der Haut.

Klinische Zusammenfassung.

In einer klinischen Übersicht darf man m. E. auch die Fälle berücksichtigen, die zwar bezüglich der Ausführlichkeit ihrer Untersuchungsbefunde das eine oder das andere zu wünschen übriglassen, jedoch bezüglich des bakteriologischen, makro- und mikroskopischen Ergebnisses nach jeder Hinsicht den Bedingungen genügen, die — weiter unten genauer ausgeführt — an den vorliegenden Krankheitsprozeß zu stellen sind. Damit kann ich meine Untersuchung auf 15 Fälle stützen. Eine Übersicht über

Alter und Geschlecht der Kranken

ergibt nun bezüglich der einzelnen Geschlechter folgende interessanten Tatsachen. Sieht man von den im kindlichen Alter erkrankten und gestorbenen Fällen, sowie einem Falle Werthers und Fraenkels, über die mir nähere Angaben nicht zur Verfügung stehen, ab, so verteilen sich die übrigen nach folgender Aufstellung:

Erkrankt:	♂	♀	Σ	♂	♀	Σ Gestorben
10—20		1	1		1	1
21—30	1	3	4	1	3	4
31—40	1	1	2		1	1
41—50		2	2		2	2
	2	7	9	1	7	8

Aus dieser Zusammenstellung geht hervor, daß das weibliche Element in einem außerordentlich überwiegenden Maße an Morbidität und Mortalität beteiligt ist: auf 2 männliche 7 weibliche Erkrankte und

auf einen männlichen 7 weibliche Todesfälle. Dieses Verhältnis ist auch bei dieser nur kleinen Zahl von Fällen so auffallend, daß man annehmen müßte, es ließe sich hierfür eine Erklärung finden. Zahlenmäßige Feststellungen über diese Beziehungen der beiden Geschlechter zur Streptokokkensepsis im allgemeinen sind mir nicht bekanntgeworden. Man könnte daran denken, daß vielleicht die hohe Morbiditätsmöglichkeit, die das Wochenbett für die Frau bedingt, hier eine Rolle spielt. So weit mir bekannt, ist ja die Beteiligung der Streptokokken bei der Puerperalsepsis erheblich größer als die der Staphylokokken. In der obigen Zusammenstellung findet sich jedoch Endometritis nach Abort bzw. Wochenbett nur in zwei Fällen, von denen der eine nicht mal als unbedingt bewiesen angesehen werden kann. Ein Zusammenhang mit dem Puerperium dürfte daher kaum in Betracht kommen. Andere Erklärungsversuche (innere Sekretion) können als bloße Vermutungen auch keinen Ausweg weisen. Ich muß mich daher bis auf weiteres darauf beschränken, die Tatsache als solche festzulegen, ohne im übrigen weitergehende Folgerungen aus ihr zu ziehen. Immerhin dürfte der kurze Hinweis interessieren, daß auch andere polymorphe Dermatosen (Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum, Purpura) die Frau viel häufiger befallen als das männliche Geschlecht. Sämtliche 15 Fälle endigten mit Ausnahme eines von mir beobachteten (9) mit dem Tode. Auf diese deletäre Wirkung der Streptokokken im Vergleich zu den Staphylokokken wird später noch zurückzukommen sein.

Kurze klinische Übersicht (Krankheitsbeginn).

Im Gegensatz zu dem klinisch reichhaltigen Krankheitsbilde, das wir bei den Staphylomykosen feststellen konnten, weisen die streptogenen metastatischen Dermatosen eine gewisse Eintönigkeit auf. An einleitenden Symptomen werden aufgeführt: Allgemeinerkrankung mit hohem Fieber (Finger), Hautausschlag mit Fieber im Anschluß an Masern (Unna, Fraenkel), Schüttelfrost mit Fieber und Durchfall 2 Monate nach Auftreten eines Ulcus molle mit Bubonenbildung (Finger), fieberhafte Allgemeinerkrankung im Anschluß an Abort (Pezzoli) bzw. Partus (Fraenkel), „Erkältung“ mit Muskel- und Gelenkschmerzen und hohem Fieber (Pezzoli), Angina mit nachfolgender Gliederschwellung (Gans), Variola (Gans), kurz zusammengefaßt, meist plötzlich und ohne Vorboten einsetzende schwerste Allgemeinerkrankung, manchmal im Anschluß an puerperale Vorgänge, an andere akute Infektionskrankheiten (Masern) oder nahezu gleichzeitig mit diesen (Variola).

Die bei den Staphylomykosen im Vordergrund der einleitenden Erkrankung stehenden, von der äußeren Haut ausgehenden Verän-

derungen treten demgegenüber an Bedeutung fast völlig zurück; es sei denn, man wolle den ätiologisch im ganzen etwas unklaren Fall Werthers⁸³⁾ hier anführen, wo es im Anschluß an ein „erysipelähnliches“ entzündliches Infiltrat am rechten Unterschenkel zur Allgemeininfektion kam. Bei den Streptomykosen läßt sich im übrigen ebenso wenig wie bei den Staphylomykosen eine Vorliebe einer besonderen Erkrankungsform zur Metastasenbildung in der Haut von vornherein feststellen. Dieses negative Ergebnis könnte man vielleicht durch die geringe Zahl der beobachteten Fälle zu erklären versuchen, aber man darf nicht vergessen, daß im allgemeinen die Streptokokken wenig Neigung zu echter Metastasenbildung zeigen, sie benutzen im Gegensatz zu den Staphylokokken die Blutflüssigkeit selbst als Nährboden (Jochmann), ein Umstand, der bei der Erörterung der Pathogenese noch eingehender zu berücksichtigen sein wird.

Das Auftreten des Exanthems.

Entsprechend dem durchgängig außerordentlich schnellen Verlauf einer Streptokokkensepsis kommt es gewöhnlich schon bald nach Beginn der Erkrankung zu den ersten Erscheinungen an der äußeren Decke. Es muß sich dabei jedoch durchaus nicht sofort und regelmäßig um direkte Einwirkung der Streptokokken an Ort und Stelle im Gewebe handeln, sondern die vorliegenden Beobachtungen weisen vielmehr darauf hin, daß anfangs ebenso häufig die Streptokokkentoxine als auslösende Ursache der Hautveränderungen angesprochen werden dürfen.

Zunächst sei darauf hingewiesen, daß auch hier die Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes im Vergleich zu den staphylogenen metastatischen Dermatosen erheblich geringer ist. Als initiale Symptome treten hier zwei verschiedene Exanthemformen in den Vordergrund, die entweder jede für sich oder aber auch gemischt bei dem einzelnen Krankheitsfalle zur Beobachtung kamen. Einmal handelte es sich dabei um roseolenartige, manchmal auch urticarielle Veränderungen in Form blasser, flacher, roter Flecke, die unter Fingerdruck abblassen (Finger) oder um mehr bläuliche, kleine bis erbsengroße (Pezzoli) oder vereinzelt auch größere Herde. In einem von Fraenkel beobachteten Falle waren ausschließlich an beiden Fußsohlen, in geringerem Grade auch an Ober- und Unterschenkeln ausgedehnte bläulich gefärbte Partien aufgetreten. Ein anderes Mal äußerte sich das Initialexanthem als mehr oder minder dichtstehende, stecknadelkopfgroße bis linsengroße — manchmal acneartige (Unna) — entzündlich gerötete Knötchen nach Art des Erythema papulatum (Finger) mit geringer peripherer Rötung. Die Knötchen sind meist von runder, hier und da auch ovaler Gestalt, die Farbe wechselt vom entzündlichen Hochrot zum Gelbrot und Blaurot. Vereinzelt erreichen sie auch größere Ausdehnung (bis Dreimark-

stückgröße, eigene Beobachtung) und ließen dann deutlich ein schwachgelbliches Zentrum und einen wallartig verdickten, wegdrückbaren, entzündlich geröteten Rand erkennen. Vielfach treten diese beiden Exanthemformen neben- und miteinander auf.

Eine besondere Erörterung bezüglich des initialen Exanthemtypes verlangt der von Fraenkel bei einer durch *Streptococcus viridans* bedingten Sepsis beobachtete Hautausschlag, sowie das in einem meiner Fälle aufgetretene scarlatinöse Exanthem. Im Fraenkelschen Falle handelte es sich „um die Anwesenheit zahlreicher, äußerst dichtstehender, kaum mohnkorngroßer, rötlicher Efflorescenzen an den Streckseiten beider Hände, von denen viele ein kaum stecknadelspitzengroßes Zentrum erkennen ließen“. Eine zweite und soweit mir bekannt bisher letzte Beobachtung über Allgemeininfektion durch *Streptococcus viridans* habe ich einleitend aus einer Arbeit Werthers (l. c.) angeführt; da jedoch über Aussehen, Sitz und Charakter des Exanthems kein Anhalt vorhanden ist, läßt sich dieser Fall hier nicht verwerten. Ein besonderes Interesse verlangt dann noch der von mir beobachtete Fall 10. Einmal muß man sich darüber klar sein, daß das initiale scarlatiniforme Exanthem, welches dem Kliniker zunächst Anlaß zu seiner Diagnose „Scharlach“ gab, a priori ebensowohl als initiales Pockenexanthem gedeutet werden kann, wenn auch derartige über den ganzen Körper verbreitete scharlachartige Hautveränderungen bei der Variola nicht gerade zu den alltäglichen Beobachtungen gehören. Nur für eine einzige Form, für die Purpura variolosa sind derartige Veränderungen häufiger beschrieben. Bei der relativen Seltenheit der hierhergehörigen einschlägigen Beobachtungen konnte man immerhin daran denken, daß in derartigen Fällen vielleicht auch eine septische Komponente im Sinne einer Superinfektion mit Streptokokken vorgelegen habe, ohne diesbezüglich jedoch mehr als eine bloße Vermutung äußern zu wollen. Der stets tödliche Verlauf der Erkrankung würde ja auch in dieser Kombination noch eine weitere Erklärung finden, zumal wir ja gewohnt sind — erst neuerdings bei der letztjährigen Influenzaperiode —, in der begleitenden Streptokokkeninfektion ein prognostisch besonders bedenkliches Zeichen zu sehen. Ausschlaggebend muß aber m. E. im vorliegenden Falle der bakteriologische und besonders der histologische Befund sein. Da hier enge räumliche Beziehungen der Streptokokkenansiedelungen in den Blutgefäßen der Haut und deren nächster Umgebung zu den erythematös-hämorrhagischen Veränderungen bestanden haben, erscheint die Streptomykose ungezwungen zum mindesten als gleichwertiger Faktor beim Zustandekommen der Dermatoase beteiligt.

Damit wäre die Schilderung des Initialexanthems bei der metastatisch-streptogenen Dermatoase erschöpft und nur noch die Lokali-

sation zu erörtern. Zunächst sei darauf hingewiesen, daß das Exanthem vielfach diffus über den ganzen Körper verbreitet auftreten kann, daß es jedoch in einzelnen Fällen auch aus wenigen, 2—3 größeren Herden bestehen kann. Es tritt mit einer gewissen Regelmäßigkeit bei universeller Ausbreitung am Stamm und den Extremitäten auf. Eine besondere Vorliebe für die abhängigen Partien (untere Extremität) läßt sich dabei eigentlich nicht feststellen. Auch eine Bevorzugung der Extremitäten gegenüber dem Stamme, wie man das sonst für exsudative Dermatosen zu sehen gewohnt ist, tritt nicht in den Vordergrund. Wohl aber beschränkte sich das Exanthem in dem einen oder anderen Falle auf ganz umschriebene Hautbezirke; so im Fall 7 auf die linke Ferse und die rechte Gesäßbacke; im Falle 8 auf beide Fußsohlen, Ober- und Unterschenkel, ohne daß jedoch dieses gewissermaßen isolierte Auftreten einen prognostisch günstigen Rückschluß gestattet hätte, wie ich dies für die Staphylomykosen nachweisen konnte. Im Gegenteil, der einzige mit dem Leben davongekommene Kranke, in dem von mir beobachteten Fall 9 ließ ein universelles, auch auf Hohlhand und Fußsohle ausgedehntes Exanthem erkennen; bei dem gleichzeitig bestehenden hohen Fieber, dem daniederliegenden Allgemeinzustand, der Hämaturie ein sicheres Zeichen einer vorhandenen schweren Allgemeininfektion, die trotzdem einen gutartigen Verlauf nahm. Der behaarte Kopf und das Gesicht waren ebenso befallen wie in den von Finger und Werther beschriebenen Fällen 3 bzw. 11, die beide zum Exitus gekommen sind. Einen gewissen Fingerzeig bezüglich der Prognose vermag dagegen der

weitere Verlauf des Exanthems

zu geben. Dieser scheint besonders durch die hämorrhagische Umwandlung charakterisiert, die nach mehr oder weniger langem, meist allerdings sehr kurzem Bestand des Initialexanthems einzutreten pflegt. Gleichzeitig damit kommt es in manchen Fällen zu ausgedehnten Blutungen in das Haut- und Unterhautzellgewebe. Zu derartigen Veränderungen kam es in 9 von den 11 beobachteten einwandfreien Fällen. Eine prognostisch womöglich noch ernstere Bedeutung gewinnt diese Erscheinung, wenn man berücksichtigt, daß die zum Exitus gekommenen Fälle sämtlich eine hämorrhagische Umwandlung des Initialexanthems darboten, mit einer einzigen Ausnahme, dem durch Finger beobachteten Fall 1, der leider einen Hinweis über eine Weiterentwicklung des Exanthems nicht enthält.

Das Auftreten der Hämorrhagie stellt jedoch noch nicht den Endzustand der Hautveränderungen dar. Ist der Organismus so widerstandsfähig gewesen, daß er wenigstens zunächst einmal den schweren Schädigungen, durch welche die Hämorrhagien bedingt sind, noch

eine Zeitlang Widerstand leisten kann, so geht die Weiterentwicklung in der Richtung, daß sich auf dem derart veränderten Boden z. T. Blasen bildende und z. T. nekrotisierende Prozesse abspielen. Manchmal kann es zu derartigen Blasenbildungen auch bereits vor Auftreten der Hämorrhagien kommen, wie dies Unna beobachtete. Hier entwickelten sich 72 Stunden vor dem Tode auf den einzelnen Knötchen durchsichtige Bläschen von Stecknadelkopfgröße und hellgrauer Farbe. Einzelne dieser Bläschen zeigten Neigung zur Dellenbildung, und die Blutungen in die Haut traten erst später, kurz vor dem Tode auf. In einem der von Pezzoli und von Werther beschriebenen Fälle kam es im Anschluß an das Initialexanthem gleichzeitig mit den Blutungen auch zur Entwicklung größerer Blasen, deren zunächst seröser Inhalt sehr schnell hämorrhagisch wurde. Auch in dem von mir beobachteten Fall 9 traten derartige Blasenbildungen auf, die jedoch in ihrem weiteren Verlauf ein abweichendes Bild boten, worauf noch zurückzukommen ist. Die nekrobiotischen Vorgänge sind dadurch gekennzeichnet, daß die hämorrhagisch umgewandelten Hautstellen mißfarben werden und eine eigenartige sulzige Konsistenz annehmen. Vielfach ist dabei der Rand dieser Veränderungen wallartig erhaben und von dunkelblauroter Farbe (Werther). Im weiteren Verlauf entwickelt sich an diesen Stellen vielfach ein Ulcus, das einen schmutzigen Geschwürsgrund erkennen läßt, der von einem dünnen, serös eitrigen, übelriechenden Sekret bedeckt ist. Beim Einschneiden in das Gewebe erweist sich dieses dann bis tief in die Subcutis hinein zerfallen und hämorrhagisch infiltriert. Geht diese Nekrose mit weniger starker seröser Exsudation einher, so kann es zu Veränderungen kommen, wie sie Werther als „Umwandlung in einen lederartigen, trockenen, schwarzen Schorf“ beschrieben hat. Derartige, an das Bild der sogenannten trockenen Gangrän erinnernde Veränderungen sind jedoch als außerordentlich selten zu bezeichnen, da sie nur bei verhältnismäßig langer Dauer des Krankheitsprozesses zur Beobachtung kommen. In den meisten Fällen dürften die Kranken während oder kurz nach der hämorrhagischen Metamorphose des Initialexanthems der Infektion erliegen.

In bemerkenswertem Gegensatz zu diesen Veränderungen stand das Verhalten des Exanthems in dem einen Falle, der in Genesung ausging. Hier war zwar auch auf die Entwicklung der stecknadelkopfgroßen Knötchen in den erythematösen Herden ausgedehnte Blasenbildung mit zunächst rein serösem, im weiteren Verlauf serös-eitrigem Inhalt gefolgt, jedoch kam es — entsprechend dem Fehlen von Hautblutungen — nicht zu hämorrhagischer Umwandlung dieser Blasen, obwohl das Auftreten von Blut im Urin auf eine schwere Schädigung hinweist. Der Organismus scheint seine Widerstandskraft gegenüber dem Erreger insoweit gewahrt zu haben, daß es zwar noch zu wieder-

holten Nachschüben des urticariellen Exanthems und zur Blasenbildung kam, ohne daß jedoch die Streptokokken ihre deletäre Wirkung voll und ganz ausüben konnten. Diese Erörterung führt hinüber zu

Ausgang der Erkrankung und Prognose.

Ich bin weit davon entfernt, von dieser einzelnen gutartig verlaufenen Beobachtung aus allgemeingültige Schlüsse ziehen zu wollen. Im allgemeinen kann man jedoch zusammenfassend so viel sagen, daß in den zum Tode führenden Fällen das initiale Exanthem stets eine hämorrhagische Umwandlung unter gleichzeitigem Auftreten von mehr oder weniger ausgedehnten Haut- und Schleimhautblutungen erfahren hat. Für das zeitliche Eintreten des Todes scheint, ähnlich bei wie den staphylogenen metastatischen Dermatosen zwischen dem ersten Auftreten des Exanthems auf der Haut und seiner hämorrhagischen Umwandlung eine gewisse Relation zu bestehen. Das Initialexanthem entwickelte sich bei 9 von den 10 zum Exitus gekommenen Fällen am 3. bis 5. Krankheitstage (bei Fall 6 ist mir eine genauere Angabe über diesen Zeitpunkt nicht bekanntgeworden), und zwar in 4 Fällen am 5., in 5 Fällen am 3. Krankheitstage. Nach Auftreten der hämorrhagischen Umwandlung bezw. Haut- und Schleimhautblutung — Angaben hierüber finden sich leider nur in 6 Fällen — erfolgte dann mit einer gewissen Regelmäßigkeit innerhalb 24 Stunden der Tod. Nur in einem von Pezzoli beobachteten Falle (4) traten bereits 48 Stunden vor dem Ende Hämorrhagien und hämorrhagische Blasen auf. Einzig in seiner Art ist, soweit mir bekannt, der von Werther mitgeteilte Fall, wo der Kranke trotz der aufgetretenen Hämorrhagien noch längere Zeit (soweit aus dem Befunde ersichtlich, war er der ersten Einschwemmung der Streptokokken in den Kreislauf Herr geworden) am Leben blieb, bis er dann einer zweiten Attacke 5 Tage nach dem erneuten Auftreten der Petechien infolge einer frischen eitrigen Meningitis erlag.

Bakteriologische Untersuchung.

In mehreren Fällen (Finger, Fraenkel) gelang bereits intra vitam der Nachweis der Streptokokken aus dem Armvenenblut, und zwar war dies einmal der *Streptococcus pyogenes*, zum anderen der *Streptococcus haemolyticus*. Der erstere wurde im ganzen 4 mal (Finger, Pezzoli), der letztere 3 mal (Fraenkel, Gans) als Erreger gefunden; in einem Falle fand Fraenkel den *Streptococcus erysipelas*, der auch im Unnaschen Falle der Infektion zugrunde lag. Besondere Erwähnung verdient noch der von Fraenkel einmal festgestellte *Streptococcus viridans* (Schottmüller), da Allgemeininjektionen durch den *Streptococcus viridans* an sich schon nicht häufig zur Beobachtung kommen, noch seltener aber auf ihn zu beziehende Metastasen. Unter vielen Tausenden von Sektionsfällen hat Fraenkel diesen Erreger nur ein

einziges Mal in den Metastasen gefunden. Um so bedauerlicher erscheint es, daß Werther in seinem eingangs erwähnten, ebenfalls durch den *Streptococcus viridans* bedingten Krankheitsfalle über Sitz, Charakter und Ausdehnung des Exanthems keine näheren Angaben gemacht hat und ebensowenig über das Ergebnis einer histologischen Untersuchung der erkrankten Hautstücke. Es erscheint daher notwendig, auch an dieser Stelle ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß jede bakteriologische Untersuchung auf Streptokokken, insbesondere für Fälle von metastatischen Dermatosen stets Auskunft über die besondere Art des Streptokokkenstammes geben muß, da es nur auf diese Weise möglich sein wird, zwischen den einzelnen Arten bestehende Unterschiede bezüglich ihres klinischen und histologischen Verhaltens festzustellen und entsprechend zu bewerten.

Ebenso wie bei den Staphylomykosen ist auch hier mehrfach der Versuch der Kultur des Erregers aus den Hauteffloreszenzen gemacht worden. Unna gelang der Nachweis in den Bläschen der Haut, Fraenkel fand den *Streptococcus haemolyticus*, bzw. *erysipelas* im Blaseninhalt. Ich selbst konnte sowohl aus dem rein serösen Blaseninhalt wie aus dem Erythemfleck den *Streptococcus haemolyticus* in Reinkultur gewinnen. Bei der Mehrzahl der zur Sektion gekommenen Fälle fehlt daneben natürlich der Kulturversuch aus Organen nicht. Finger wies den *Streptococcus pyogenes* in metastatischen Herden der Nieren und des Myokard, sowie aus dem Herzblut in Reinkultur nach, Unna aus dem Leber- und Nierenparenchym. Pezzoli gelang die Kultur aus Milz, Niere und Gehirn. Auch mit dem Leichenblut wurden wiederholt positive Zuchtungsversuche angestellt (Finger, Fraenkel). Ein besonderer Zeitpunkt für die Entnahme des Materials während der Krankheitsdauer dürfte nicht anzugeben sein, da die Streptokokken im Gegensatz zu den Staphylokokken die Blutflüssigkeit als Nährsubstrat benutzen und daher auch während des ganzen Prozesses darin vorzufinden sein werden. In direktem Zusammenhang mit dieser Tatsache dürfte auch die Erfahrung stehen, daß sich in den meisten Fällen stets sehr zahlreiche Kolonien auf den Agarplatten entwickelt haben.

Pathologische Anatomie.

Im Vergleich zu den Hautbefunden zeigen die Veränderungen an den inneren Organen bei den zur Sektion gekommenen Fällen ein etwas vielseitigeres Bild. Im Gegensatz zur Staphylokokkensepsis fand sich unter 10 Fällen nur dreimal eine Mitbeteiligung des Herzens, insbesondere des Klappenapparates und des Endokards. Es handelte sich bezeichnenderweise jedesmal um eine *Endocarditis valvulae mitralis*, z. T. mit kleinen Blutungen im Endokard. Dieser in allen 3 Fällen übereinstimmende Befund steht in charakteristischem Gegensatz zu dem

schwersten citrigen, ulcerösen und nekrotisierenden Veränderungen, wie wir sie am Endokard sowohl als an den Klappen- und Sehnenfäden bei den Staphylomykosen feststellen konnten; er gibt eine treffende Parallele zu den Hautveränderungen bei diesen beiden Prozessen. Gleichzeitig wirft er auch wieder ein bezeichnendes Licht auf die eigenartige, voneinander abweichende Wirkung der beiden Erreger, auf die ich noch zu sprechen kommen werde. Gegenüber den bei jeder septischen Erkrankung auftretenden Veränderungen der parenchymatösen Organe im Sinne trüber Schwellung in Niere und Leber sowie dem septischen Milztumor, erscheinen die ausgedehnten Blutungen, die fast in keinem Falle vermißt werden, als der Streptomykose eigentümlicher Befund. Unna fand Hämorrhagien der Pleura, Finger hämorrhagische Abscesse der Darmschleimhaut, Pezzoli Perikard- und Pleurablutungen, Hämorrhagien im Mediastinum, in der Larynxschleimhaut, im Kleinhirn, in den Meningen und im Darm. Ich selbst konnte multiple petechiale Blutungen im Oesophagus, Dünn- und Dickdarm, Nierenbeckenschleimhaut, sowie Haematometra cervicis beobachten. Blutungen in die Haut und Schleimhaut, sowie ins subcutane Zellgewebe wurden in keinem Falle vermißt, es fanden sich lediglich graduelle Unterschiede von der Petechie bis zu ausgedehnten über tellergroßen Sugillationen. Daneben gaben diphtherische und verschorfende Entzündungsprozesse der Haut und Schleimhaut dem Ganzen eine charakteristische Note. Über ausgebreitete diphtherische Schleimhautentzündung berichtet Finger, über Nekrose der Schleimhaut, des Zungenrandes und der Epiglottis Unna. Endometritis diphtherica stellte Pezzoli fest, ich selbst fand verschorfende Entzündung der Pharynx- und Magenschleimhaut. Eigentlich exsudativ-eitrige Prozesse traten demgegenüber an Bedeutung zurück, und wo sie doch vorhanden, halten sie sich in bescheidenen Grenzen. Finger beobachtete Meningitis purulenta im Anschluß an retroperitoneale Abscesse der linken Inguinal- und Lendengegend; allerdings muß man berücksichtigen, daß es sich hier um eine fortschreitende Abscedierung infolge Lymphangitis nach Bubo inguinalis handelte. Pezzoli fand eine Leptomeningitis purulenta, Fraenkel eine Thrombophlebitis pur. parametr. utr. im Anschluß an Uterus puerperalis, Werther eine frische eitrige Meningitis. Der Vollständigkeit halber sei noch darauf hingewiesen, daß puerperale Prozesse lediglich in zwei Fällen den Ausgangspunkt der Erkrankung bildeten (Fraenkel, Pezzoli).

Histologische Zusammenfassung.

Die Veränderungen an der Haut erhalten ihr charakteristisches Gepräge durch die mehr oder minder früh einsetzende hämorrhagische Umwandlung des initialen Exanthems. Dementsprechend sind auch

im histologischen Bilde sehr nahe räumliche Beziehungen zwischen diesen beiden Prozessen meist schon von vornherein festzustellen. In der Mehrzahl der Fälle äußert sich das initiale Exanthem in Gestalt mehr oder weniger ausgedehnter Flecke, sei es, daß diese disseminiert oder in Form von Roseolen oder scarlatiniformen universellen diffusen Erythemen auftreten. Histologisch zeigte ein derartiger erythematöser mit urticarieller Schwellung kombinierter Herd, wie ich zu untersuchen Gelegenheit hatte, eine im ganzen abgeflachte, im übrigen aber normale Epidermis. Das Stratum spinosum war vielfach auf nur wenige Zellagen beschränkt, die Epithelleisten infolge des Ödems des Papillarkörpers nur schwächlich entwickelt, ganz verstrichen oder nur sehr schmal. In den oberflächlichen Schichten der Epidermis waren in diesem Stadium noch keine Leukocyten zu finden; dagegen fanden sich diese vereinzelt im Stratum germinativum, entsprechend einem im Papillarkörper gelegenen zellreichen, hauptsächlich aus Leukocyten bestehenden kleinen Entzündungsherd. Diese kleinsten Absceßchen — denn um solche handelt es sich — entwickelten sich stets an den Enden der Capillaren. Die Epidermis über solchen Herden war dann blasenförmig abgehoben, von einzelnen Leukocyten durchsetzt, sonst aber ohne Veränderungen. Hier liegt eines der frühest zur Beobachtung gekommenen Stadien der Bläschenbildung vor, auf das ich gleich noch zurückkommen werde. Der Papillarkörper in einem derartig erythematös veränderten Bezirk ist ödematös geschwollen, diffus mit Leukocyten und mononucleären Zellen durchsetzt, die sich an den meisten Stellen an Zahl so ziemlich das Gleichgewicht halten und zusammen perivascularäre Infiltrate um die Capillaren bilden. Die Gefäße selbst sind hier und auch gegen die Cutis hin sehr stark erweitert. Die Endothelien, in den Capillaren nur gering geschwollen, zeigen in den tieferen Cutisgefäßen stärkere Volumzunahme und springen deutlich in das Gefäßlumen vor. Die Subcutis erscheint in diesen früheren Stadien noch völlig frei von Veränderungen, ebenso waren Kokken in den Gefäßen nicht festzustellen; ein Befund, der für die Pathogenese noch seine besondere Bedeutung erlangen wird. In Herden, die schon einige Zeit länger bestehen, trifft man dann in den erweiterten Blutgefäßen teils Blutkörperchen, unter denen die polynucleären meist überwiegen, teils Fibrin in fädigem Flechtwerk und dazwischen dichte Kokkenmassen. Diese Kokken erfüllen dann die Blutgefäße, entweder in lockeren Haufen im Serum bzw. der Blutsäule angesammelt, oder meist aber in Form eines das Lumen vollständig erfüllenden Pfropfs, der aus sehr langen, vielfach verschlungenen Ketten gebildet wird. Die histologischen Veränderungen bei dem roseolaartigen oder scarlatiniformen Exanthem unterscheiden sich von den vorstehend geschilderten lediglich in quantitativer, nicht aber in qualitativer Art. Der dort auf ein-

zelne Herde beschränkte Prozeß zieht sich hier diffus durch die ganze Hautdecke hin, ohne im übrigen eine besondere Abweichung darzubieten.

Übergänge zu dem papulösen und vesiculösen Exanthem finden sich dort, wo das Ödem bzw. die Infiltration in Papillarkörper und Cutis eine größere Ausdehnung gewonnen haben. In solchen Fällen sind dann auch meist die tieferen Cutislagen und Anhangsgebilde der Haut mit zellreichen Infiltraten durchsetzt gewesen. Das Bindegewebe sowohl im Papillarkörper als im Stratum reticulare cutis erschien wenig zart, auffällig locker, indem seine Bündel durch weite spindelförmige Zwischenräume (Ödem) getrennt sind. Auch war das Bindegewebe, insbesondere im Papillarteil, von mononucleären Zellen durchsetzt. Die Capillaren, sowohl des Papillarkörpers als des Stratum reticulare cutis erschienen oft noch stärker dilatiert; in der Adventitia und dem die Blutgefäße umgebenden Bindegewebe finden sich — dem Verlauf der Gefäße folgend — lockere Rundzellenanhäufungen. Die Schweißdrüsen sind z. T. in ein mehr oder weniger lockeres Infiltrat mono- und polynucleärer Zellen eingebettet, das von den Blutgefäßen des Bindegewebes ausgehend, die Acini umspinnt. Häufig finden sich in solchen Fällen die Blutgefäße der Schweißdrüsen von Kokken dicht erfüllt. Auch die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen sind häufig von einem Infiltrat mono- und polynucleärer Zellen eingeschlossen, in welchem man manchmal eine von Kokken vollgepfropfte Capillare mit dem Schweißdrüsenausführungsgange mitziehend wahrnimmt. Analoge Veränderungen periglandulärer Infiltration können Haarbalg- und Talgdrüsen aufweisen. Insbesondere findet man unter den Haarpapillen an manchem Haar eine dichte Anhäufung von Leukocyten, die z. T. schon zu zerfallen beginnen, und die daher von Finger als beginnende miliare Absceßbildung aufgefaßt wurden. Bei ausgedehnteren Infiltraten ist das Fettgewebe ebenfalls von einem Netz von Eiterzellenzügen durchsetzt, die einzelne Fettläppchen umspinnen und sich meist um eine Blutgefäßcapillare gruppieren, die im Lumen einen Kokkenpfropf enthält. Neben den Capillaren zeigen dann aber auch die größeren Gefäße der Cutis und Subcutis mit bereits differenzierten Wandschichten auffällige Veränderungen. Zwar ist die Wand der Blutgefäße intakt, aber in den in der Adventitia sitzenden Capillaren (Vasa vasorum) finden sich oft Kokkenembolien mit perivascularer Infiltration: in anderen Fällen ist das Gefäßlumen von einem Pfropf erfüllt, der Kokkenklumpen und Leukocyten enthält, während die Wand des Gefäßes und das perivascularäre Bindegewebe dicht von Eiterzellen infiltriert sind.

Tritt die ödematöse Schwellung des Gewebes in den Vordergrund der Veränderungen, so kommt es andererseits zu Bläschen- und Blasen-

bildung. Die Oberhaut ist an solchen Stellen blasig abgehoben, die Blasendecke wird von einer stark abgeflachten Lage von Epidermiszellen gebildet. Der noch am Papillarkörper haftende Rest zeigt undeutliche Kernfärbung und ist von einem körnigen Detritus bedeckt, dem stellenweise noch Komplexe zusammenhängender lang ausgezogener Epithelzellen beigemengt sind (Fraenkel). Die Blase selbst ist mit einem von Leukocyten durchsetzten Fibrin ausgefüllt, während die Epidermisdecke völlig frei von zelligen Elementen ist. Diese sitzen hauptsächlich am Boden der Blasen und durchsetzen das umgebende Cutisgewebe.

Eine klassische Schilderung der Histologie der ausgebildeten Streptokokkenblase gibt Unna (l. c.). „An dieser Blase fällt die Dicke und geringe Kompression der Blasendecke auf, welche aus den alten oberen Hornschichtlagen, einer ungemein geschwollenen, auf das Fünf- bis Zehnfache der gewöhnlichen Dicke verbreiteten basalen Hornschicht und einer breiten aufgelockerten Körnerschicht besteht, in welcher das Keratohyalin noch sehr gut erhalten ist. Die gequollene basale Hornschicht zeigt breite rhomboidale Zelleiber mit scharfen Konturen und einem schwach oder noch stark tingiblen Kernrest. Die seitlichen Partien der Blase weisen ein beträchtliches intercelluläres Ödem auf. Was die Degenerationsprodukte in den reifen Bläschen angeht, so finden sich die der Körnerschicht zunächst gelegenen Stachelzellen in retikulärer Degeneration und es kommt an vielen Stellen zu einem Überquellen dieser oberen Schicht über die untere durch nachträgliche ödematöse Erweiterung der Höhlen und periphere Ausbreitung der retikulären Degeneration. Die dem Papillarkörper zunächstgelegenen Epithelien quellen in toto auf unter amitotischer Kernvermehrung und wandeln sich zum großen Teil in runde, lose aufgehäufte vielkernige Ballons um. Die zwischen den primär quellenden und kolliquierten Epithelien übrigbleibenden Haupt- und Nebenbalken bestehen aus komprimierten kernhaltigen Epithelien, die einer langsamen Nekrobiose anheimfallen. Das interstitielle Ödem erstreckt sich bemerkenswerter Weise aber nicht auf die Cutis“. Hier ist die Infiltration mit jungen Bindegewebszellen sehr gering, und die Leukocytose fehlt völlig. Die Emigration weißer Blutkörperchen ist auch in den reifen, wohl ausgebildeten Bläschen gering: eine sehr auffallende Tatsache im Gegensatz zu den Staphylokokkenblasen. Ein besonderes Interesse verlangt noch die Lagerung der Kokken zu den Bläschen. Der Papillarkörper in nächster Nähe eines solchen Bläschens weist äußerst dichtgedrängte Kolonien von Streptokokken auf, während sämtliche Höhlen des darüberliegenden Bläschens ebenfalls mit diesem Erreger angefüllt sind. Die Kokken lassen sich aus den Papillen in die Blutcapillare derselben und von hier aus in die Blutgefäße der mittleren Cutis verfolgen, wo

sie meist in den arteriellen Capillaren, seltener in den kleineren Venen derselben Hautpartie zu finden sind. In diesen Teilen der Blutgefäße findet man nur wandständige kleine Kolonien oder vereinzelte Gruppen weniger Kokken, während unter dem Zentrum die Papillarschlingen und ein Teil der horizontalen arteriellen Äste der Papillarblutbahn von dichten Kokkenrasen infarziert und z. T. stark erweitert und ausgebuchtet sind. Endlich kann man von diesem Hauptherde aus die Kokken in die Lymphspalten der Papillen und von hier aus in diejenigen der Oberhaut verfolgen.

Im Bereich der Blasenbildung ist der Papillarkörper geschwollen, und man nimmt in Methylenblauschnitten ein zierliches Netzwerk feinsten Kanälchen wahr, die aus dichten Streptokokkenanhäufungen bestehen. Sie umspinnen auch den Körper der Knäueldrüsen und finden sich bis ins Unterhautgewebe hinein, hier aber weniger ausgedehnt. Eingesprengt in die Maschen dieser Netze liegen große Mastzellen in nicht unbeträchtlicher Zahl. An den Wandschichten eines größeren Arterienastes der Subcutis lassen sich mit Streptokokken angefüllte röhrenförmige Hohlräume sowohl in der Adventitia als auch zwischen Media und Elastica interna wahrnehmen. Eine Entscheidung über die Struktur dieser Innenräume ist wegen der dichten Bakterienmenge an einzelnen Stellen nicht möglich, an anderen Stellen, an denen die Bakterien aber nur wandständig liegen, finden sich in den feinen Röhren Blutzellen, so daß es sich wohl um Vasa vasorum handelt. Im Lumen vieler Arterien der Subcutis finden sich ebenfalls zahlreiche Streptokokken.

Die Entwicklung der Blasen ist nun durchaus nicht von der unmittelbaren Anwesenheit der Streptokokken abhängig. Es darf vielmehr als für diesen Erreger charakteristisch bezeichnet werden, daß er auch imstande ist, seine deletäre Wirkung auf weite Entfernungen hin zu entfalten. Als Beispiel sei der von Fraenkel beobachtete Fall 7 angeführt, auf den ich bei der Pathogenese noch eingehender zurückkommen werde. An dieser Stelle verdient er eine besondere Berücksichtigung deshalb, weil die Veränderungen an einem tektonisch so festen Gefüge, wie es die menschliche Fußsohle darstellt, von der Intensität, mit der sich diese Blasenbildung vollzieht, ein treffendes Bild zu geben vermögen. Die dicke Hornschicht war von den tieferen Oberhautschichten abgelöst, die Zellen der letzteren z. T. in schollig miteinander verklumpte Massen, z. T. in spindelförmig langausgezogene Gebilde umgewandelt, die dem Papillarkörper nur lose aufsäßen. Die Papillenspitzen waren geschwollen, die hier verlaufenden Capillaren strotzend gefüllt. Auch die Gefäße der Pars reticularis, Arterien, Venen und Capillaren waren durch Blut stark ausgedehnt. In einzelnen größeren Arterienästen hatten sich spärliche Leukocyten angesammelt,

andere gleichgroße an der Grenze gegen die Subcutis gelegene Arterien enthielten Fibrin und Leukocyten. Über alle Schichten der Haut zerstreut bis in die Subcutis hinein sah man zahlreiche, teils quer, teils längs getroffene röhrenförmige Kanäle, die mit Streptokokken vollgepfropft waren.

Ist es jedoch erst zu derartigen ausgedehnten Veränderungen gekommen, dann hat sich auch in den meisten Fällen die hämorrhagische Umwandlung bereits vollzogen, das mikroskopische Bild gewinnt ein anderes Aussehen. Tritt die hämorrhagische Komponente bereits zu dem fleckförmigen Initialeranthem hinzu, so bietet sich in den frühesten Stadien etwa folgendes Bild: die Epidermis ist normal, die Papillen sind stellenweise etwas zellreicher, aber sonst von normaler Dicke und Größe. Auch das Bindegewebe der Cutis erscheint im allgemeinen normal, nur sind die Capillaren etwas erweitert und die Bindegewebszellen in ihrer Umgebung vielfach bereits vermehrt. Die schon makroskopisch wahrnehmbaren Hämorrhagien finden sich teils mitten im Corium, teils, wenn auch in viel kleinerem Umfange, in manchen Papillen. In der Umgebung dieser Hämorrhagien treten herdwise Ansammlungen von mono- und polynucleären Zellen auf. Kokken finden sich in diesen Stadien meist nur in geringer Zahl, teils in den Gefäßen, teils in den Hämorrhagien, zwischen den roten Blutkörperchen oder in den die Blutextravasate umgebenden Infiltraten. Manchmal finden sie sich auch in Eiterzellen eingeschlossen. In vorgeschrittenen Fällen sind die zahlreichen Anhäufungen roter Blutkörperchen im Stratum papillare und reticulare cutis auffälliger. Sie liegen in kleineren und größeren Herden zwischen den Fibrillen des Bindegewebes, die sie auseinanderdrängen. Ähnliche nur größere Hämorrhagien finden sich sowohl im Fettgewebe selbst als auch in den Bindegewebszügen, welche die Fettläppchen umschließen. Die Capillaren sind dann überall im Bereich der Hautefflorescenz noch stärker erweitert und mit roten Blutkörperchen dicht gefüllt. Neben den Blutextravasaten finden sich kleinere Infiltrate, welche aus mono- und polynucleären Rundzellen bestehen. Manche Blutextravasate sind in älteren Fällen direkt von einer dichten Infiltration von mono- und polynucleären Leukocyten umgeben. In den Infiltraten und Hämorrhagien sowohl als auch in den Capillaren finden sich in ausgeprägten Fällen Kokken in großer Menge, die in kürzeren oder längeren Ketten angeordnet sind. Wir haben in solchen Fällen einen Zustand vor uns, der von Finger als „Dermatitis haemorrhagica-pyæmica“ bezeichnet wurde. Größere derartige erythematös-hämorrhagische Herde weichen in ihrem histologischen Aufbau lediglich in quantitativer, nicht aber in qualitativer Hinsicht von den eben geschilderten Verhältnissen ab. Sowohl die Infiltrate des Binde- und Fettgewebes, als besonders die Hämorrha-

gien sind größer; letztere erstrecken sich überdies viel tiefer in das Gewebe hinein.

Histologische Untersuchungen direkt nekrotischer Prozesse liegen nicht vor. Es sei denn, daß man hier die Mitteilung Fraenkels anführt, der bei dem Falle von *Streptococcus-viridans*-Infektion den Nachweis erbringen konnte, daß nicht einfache Blutaustritte vorlagen, sondern umschriebene, von Hämorrhagien begleitete, das kollagene Gewebe speziell der Pars reticulis betreffende nekrobiotische Prozesse, die durch teils frei im Gewebe, teils, wenn auch in sehr geringer Menge, in einem größeren Arterienästchen dieser Schicht befindliche Kokken verursacht waren. Hierher gehört auch die von mir beobachtete umschriebene Wandnekrose der Capillaren in der Pars papill. cutis, von der aus die Streptokokken das umgebende Bindegewebe durchsetzt hatten.

Kurz wäre noch auf das Verhalten der Kokken zu den Gefäßen zusammenhängend hinzuweisen. Sie erfüllen manchmal die Capillarschlingen so dicht, daß schwache Vergrößerung den Eindruck injizierter Capillaren macht. Sie sitzen in Klumpen oder diffus, vielfach wandständig in den größeren Gefäßen des Stratum reticulare, erfüllen die Capillaren der Schweißdrüsen und sind auch meist im Inhalt der größeren Arterien und Venen des subepidermoidalen und Fettgewebes vielfach als wandständige Klumpen sichtbar. Die Reaktion der Gefäße ist meist nicht sehr stark, nur die an solchen Stellen entstandenen wandständigen Thromben weisen auf eine Schädigung der Wand hin. Freilich war es auch an Venen, und zwar ohne daß diese Streptokokken zu beherbergen schienen, wenigstens stellenweise zu einer ernsteren Wand-erkrankung gekommen, die sich als fibrinöse Entzündung mit Beeinträchtigung des Lumens an der betreffenden Stelle charakterisierte. Umschriebene nekrotisierende Vorgänge an den Gefäßen in der näheren Umgebung der Streptokokkenherde habe ich oben schon erwähnt. Im übrigen weist Fraenkel auch bei den streptogenen metastatischen Dermatosen immer und immer wieder auf das intraarterielle Vorkommen der Erreger hin. Neben den kleineren capillären Gefäßen finden sich streptokokkenhaltige größere Arterienäste, vereinzelt auch größere Venen, diese teils mit Erythrocyten, teils mit wandständigen Leukocyenthromben gefüllt. An einzelnen streptokokkenhaltigen Arterienästchen finden sich auch z. T. außerordentlich stark geschwollene Endothelien, die manchmal noch an der Wand haften, weit in das Gefäßlumen vorspringen, manchmal sich von ihrer Unterlage gelöst haben und frei im Lumen liegen. Ich selbst habe (Fall 10) im Anschluß an eine außerordentlich ausgedehnte Überschwemmung des Blutgefäßapparates mit Streptokokken die vorzugsweise Beteiligung der Arterien ebenfalls feststellen können, während es mir in den beiden anderen

von mir beobachteten Fällen nicht möglich war, eine sichere Entscheidung zu treffen. Das Auftreten der Erreger war hier an die Capillargebiete geknüpft, so daß ich eine Differenzierung der Gefäßwandung im Sinne Arterie oder Vene trotz wiederholter Untersuchungen nicht feststellen konnte. Im übrigen sind die Verhältnisse hier von den bei den Staphylomykosen geschilderten grundsätzlich nicht verschieden, die dort vorhandenen exsudativ-eitrigen Entzündungsvorgänge selbstverständlich ausgenommen.

Das Verhalten der Anhangsorgane der Haut weicht insofern von dem im 1. Teil der vorliegenden Arbeit geschilderten ab, als bei den meist außerordentlich großen Mengen von Erregern, welche die Blutbahn überschweben, diese selbstverständlich auch in die zu den Haarbalg- und Schweißdrüsen gehörigen Gefäße eindringen und hier zu Veränderungen führen können. Diese äußern sich einmal in Prozessen, an den in die Cutis eingesenkten Epithelanhängen. Von Unna sind in einem Falle, wo es zu ausgedehnten Bläschenbildungen in der Epidermis gekommen war, ähnliche Veränderungen auch an der Stachelschicht der Haarbälge und an den Schweißdrüsenepithelien beschrieben worden. Erstere wies vielfach Verflüssigung einzelner Epithelien und sich daran anschließend netzförmig verzweigte Spaltbildung auf, besonders zwischen den äußeren basalen Zellagen und den nach innen gelegenen Epithelien. Stellenweise löste sich ein verjüngter Haarscheidenzylinder samt dem Haar vollständig von dem Haarbalge ab, an welchem nur Reste der basalen Epithellagen haftenblieben; ein der Blasenbildung am Deckepithel vollkommen analoger Vorgang. Das Haar selbst braucht dabei vielfach noch nicht verändert zu sein, hingegen war die Hornschicht, welche den Haarbalgtrichter auskleidete, überall dort stark aufgequollen, wo diese in den Bereich der Kokkenembolien gelangte. Charakteristischer waren die Veränderungen an den Knäueldrüsen. Wo diese die Bläschen durchzogen, war das Epithel des Ganges gut erhalten, sogar die Körnerzellen, welche sich von außen in den Gang einsenken. Nur waren alle diese Epithelien besonders voluminös, teilweise ödematös. Am meisten geschwollen waren jedoch die innersten Gangepithelien und die sich nach unten an dieselben anschließenden Cuticularzellen. Die Schwellung und Volumzunahme setzte sich an diesen den ganzen Gang hinunter bis in die Tiefe der Haut bezw. bis zu den sekretorischen Knäuelzellen fort. — Im großen und ganzen zeigen die Epithelanhänge mithin ähnliche Veränderungen wie das Deckepithel: eine auffallende Schwellung der jüngst verhornten Zellen und ein interstitielles Ödem in den unverhornten Schichten mit totaler Verflüssigung einzelner Epithelien, wodurch frühzeitig der Zusammenhang der Keimschicht mit den übrigen Epithelien gelockert wird.

Ein anderes Verhalten bieten die Anhangsgebilde der Haut in den Fällen, wo es infolge längerer Dauer des ganzen Krankheitsprozesses zu — wenn auch geringen — exsudativ-cellulären Entzündungsvorgängen gekommen ist. Die Schweißdrüsen sind dann z. T. in ein mehr oder weniger lockeres Infiltrat mono- und polynucleärer Zellen eingebettet; stets finden sich in solchen Fällen die Blutgefäße der Schweißdrüsen von Kokken dicht erfüllt. Auch die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen sind dann manchmal von einem Infiltrat mono- und polynucleärer Zellen eingeschlossen, in welchen man nicht so selten eine mit Kokken vollgepfropfte Capillare wahrnimmt, wie das Finger ausführlich geschildert hat. Die Haarbalg- und Talgdrüsen wiesen in jenem Falle analoge Veränderungen periglandularer Infiltration auf. — Ein ätiologischer Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und der allgemeinen Dermatoe in dem Sinne etwa, daß vielleicht von außen her der Erreger in die Drüsenausführungsgänge eingedrungen und von dort aus zu dem vielgestaltigen Prozesse Anlaß gegeben habe, wird jedoch von allen Autoren zugunsten der metastatisch-hämatogenen Entstehung abgelehnt.

Die Pathogenese.

Grundsätzlich ist zum Zustandekommen einer streptogenen metastatischen Dermatoe naturgemäß dieselbe hämatogene Einschwemmung des Erregers erforderlich wie bei den Staphylomykosen. Ein Gegensatz besteht jedoch insofern, als bei den letzteren dieser Übertritt der Erreger ins Blut lediglich die notwendige Vorbedingung darstellt für das Eindringen der Staphylokokken in das Hautgewebe, wo sie dann erst die ihnen eigentümliche Wirkung in Form von Abszeßbildungen entfalten können. Bei den Streptokokken ist ein derartiges Eindringen in das Hautgewebe selbst indessen nicht erforderlich. Ihre bloße Anwesenheit innerhalb der Gefäße vermag bereits durch ihre ungeheure Anzahl und die Absonderung der Toxine eine weit über den Ort der intravasculären Ablagerung hinausgehende Wirkung zu entfalten, wie dies besonders deutlich in dem von Fraenkel mitgeteilten Fall 7 zur Geltung gekommen ist. „Eine an Großartigkeit nichts zu wünschen lassende Verstopfung zahlreicher Capillarbezirke neben z. T. recht beträchtlicher Kokkenansiedlung in den größeren Arterienästen und dabei eine scheinbar nur unwesentliche Schädigung des Hautgewebes, wenigstens, so weit es sich um zellig-exsudative Vorgänge handelt. Und trotzdem ist die Wirkung der Krankheitserreger eine recht gewaltige, wie die schon makroskopisch erkennbare Blasenbildung an der harten Haut der Fußsohle unzweideutig bewiesen hat. Und diese ist aufgetreten, obwohl die den eigentlichen Papillarkörper und die obersten Schichten der Pars reticularis versorgenden Gefäße

frei von Streptokokken geblieben sind. Hier ist also die Fernwirkung der Bakterien eine viel größere als bei den hämatogen eingedrungenen Staphylokokken.“

In engem Zusammenhange mit dieser Fernwirkung steht die Pathogenese der blasen- und bläschenartigen Veränderungen. Sämtliche Epithelveränderungen bis zur Nekrotisierung des Epithels können als Folge der Einwirkung eines im Serum löslichen Giftes aufgefaßt werden, da sie längst ausgebildet sind, ehe es zu einer Einwanderung der Streptokokken aus den Gefäßen der Cutis in das Epithel gekommen ist. Vielfach treten Epithelverflüssigung und Degeneration der Stachelschicht schon zu einem Zeitpunkt auf, wo die Kokken noch völlig innerhalb der intakten Blutgefäße gelegen und weder Thrombenbildung noch starke Endothelschwellung der Capillaren auf eine schwerere Schädigung des Gefäßapparates hingewiesen haben.

Die Entstehung eines solchen Bläschens darf man sich folgendermaßen vorstellen. Im Anschluß an die umschriebene Verflüssigung einiger Epithelzellen der Stachelschicht kommt es zur Bildung stärkerer Exsudatmassen, die zunächst die Lymphspalten erweitern und dann im unteren Teile des Rete netzförmige Lücken bilden. Im weiteren Verlauf bilden sich durch Druck auf einzelne Epithelstränge schmale Septen aus, die, nach oben hin durch die ödematös gequollene Körnerschicht und basale Hornschicht, nach unten durch die untersten Lagen der Stachelschicht und die Basalzellschicht miteinander in Verbindung stehend, eine kleinste Höhlung in sich schließen. Klinisch imponiert die Efflorescenz in diesem Stadium als kleinste Papel. In den Bläschen selbst finden sich zu diesem Zeitpunkt — wie wir namentlich durch die eingehenden Untersuchungen Unnas wissen — noch keine Kokken, aber regelmäßig nimmt eine dichtgedrängte Kolonie von Streptokokken genau die Mitte des darunterliegenden Papillarkörpers ein. Die unregelmäßigen Veränderungen, die das intercelluläre Ödem im unteren Teile der Stachelschicht hervorgebracht hat, verschwinden, je mehr einzelne Epithelien und Haufen solcher dadurch abgelöst werden. Ebenso bläht sich der obere Teil des Bläschens durch fortschreitende retikuläre Degeneration und Konfluenz der entstandenen kleinsten Höhlen. Diese füllen sich mit feinkörnig geronnenem Exsudat, erhalten eine regelmäßige Gestalt und bilden sich auf diese Weise nach und nach zu den auch schon makroskopisch sichtbaren Bläschen aus. Die Kokken sind unterdessen aus den Capillaren des Papillarkörpers in die Lymphspalten und weiterhin in die Stachelschicht vorgedrungen. Einzelne Ketten ziehen sich von hier in die Bläschen hinauf und schließlich durchsetzen sie in dichten Massen das die Höhlen ausfüllende Exsudat. Bleibt dem Prozeß noch längere Zeit zur Entwicklung, so kann es auch an der Grenze von Papillarkörper und Cutis, sowie in den Bläs-

chen zur Ansammlung von mono- und polynucleären Zellen und damit zum Beginn einer kleinsten Absceßbildung kommen. Auch um die mit Kokken gefüllten Capillaren und kleinen Gefäße mit ausgebildeter Wandung kommen derartige Zellenanhäufungen vor, die jedoch der ganzen Wirkungsweise der Streptokokken entsprechend kaum eine größere Ausdehnung erreichen und daher zu den regelmäßigen und ausgedehnten Absceßbildungen der staphylogenen metastatischen Dermatosen in scharfem Gegensatz stehen.

Eine Erklärung für das so frühzeitige Zustandekommen der Hämorrhagien läßt sich restlos so lange nicht geben, als wir nicht eindeutige Kenntnis von den grundsätzlichen Voraussetzungen haben, die zur Entstehung der Blutungen erforderlich sind. Mit den Kokkenembolien in den Blutgefäßen hängt diese sicherlich allein nicht zusammen, da sowohl von Finger, von Unna, als auch von mir Kokkenembolien gesehen wurden, ohne daß es zu Blutungen gekommen war; wahrscheinlich ist auch die Kokkenart als solche nicht ausschlaggebend — Finger hat Streptokokkenmetastasen in der Haut ohne Hämorrhagien gesehen — wenn auch die Erfahrung lehrt, daß bei Streptomykosen Hautblutungen, namentlich in den deletären Fällen mit einer gewissen Regelmäßigkeit auftreten. Bei dem hohen toxischen Effekt, den die Streptokokken auf das Gewebe ausüben, darf man daran denken, daß ihre Toxine zunächst die Gefäßwände alterieren, und zwar derart, daß es leicht zu einer Schädigung oder zu Hämorrhagien per diapedesin kommt. In vielen Fällen läßt sich feststellen, daß die Blutungen von einer Gefäßwandschädigung ausgegangen waren. Neben Veränderungen an den Capillaren der Cutis und Subcutis fanden sich in einem Falle Fingers diese auch an größeren Gefäßen mit bereits differenzierten Wandschichten, und zwar in zweierlei Art. Entweder war die Wand der Blutgefäße intakt, aber in den in der Adventitia sitzenden Capillaren (Vasa vasorum) fanden sich ausgedehnte Kokkenembolien mit perivaskulärer Eiterzellinfiltration, oder aber das Lumen der Gefäße war von einem Pfropf erfüllt, der Kokkenklumpen und Leukocyten enthielt, während die Wand des Gefäßes und das perivaskuläre Bindegewebe von Eiterzellen infiltriert waren. — Zu derartig schweren Wandschädigungen war es vielfach auch so gekommen, daß sich zwischen den Wandschichten ein aus Blut, Fibrin und spärlichen Leukocyten bestehendes Exsudat gebildet hatte, wodurch das Lumen der betreffenden Gefäße auf einen relativ schmalen Spalt verengt war. Auf diese Weise kommt es dann leicht zur Bildung wandständiger Thromben und infolge der Entzündung manchmal zur umschriebenen Nekrose der Gefäßwand, wie ich das in einem meiner Fälle beobachten konnte.

Zusammenfassende Übersicht.

Eine gedrängte Zusammenfassung der vorstehenden Untersuchungen ergibt: Bei den durch Streptokokken bedingten Hautmetastasen steht anfangs weniger die lokale Bakterienansiedelung als vielmehr die an die toxischen Eigenschaften des Erregers gebundene Einwirkung auf das Hautgewebe an erster Stelle. Durch diese Toxine kommt es zu erythemato-papulösen, disseminierten oder diffusen, umschriebenen oder universellen, manchmal auch scarlatiniformen Veränderungen, zu bläschen- und blasenartigen Bildungen auf der Haut, vielfach ohne daß zunächst eine unmittelbare Beteiligung der Streptokokken an dem Prozeß nachgewiesen werden kann. Erst im weiteren Verlauf der Dermato-se treten durch die Erreger und ihre Toxine bedingte Gefäßwandschädigungen in den Vordergrund. Damit tritt das initiale Exanthem in die den Streptokokkenmetastasen besonders eigentümliche hämorrhagische Umwandlung ein, welche schließlich zu ausgedehnten ulcerösen und nekrotischen Veränderungen führen kann. Vielfach sind diese Hämorrhagien zusammen mit ausgedehnten Ödemen und blasenartigen Abhebungen der Oberhaut das erste Anzeichen der Überschwemmung des Organismus mit den Erregern; derartige Zustände sind z. T. auch auf die „geradezu enorme Verlegung zahlreicher capillarer Gefäßbahnen durch die eingedrungenen Krankheitserreger zurückzuführen“ (Fraenkel); auch die größeren bereits differenzierten Gefäße der Cutis und Subcutis sind an diesem Prozeß beteiligt. Exsudativ celluläre Entzündungsvorgänge treten dabei im Gegensatz zu den Staphylo-mykosen mehr in den Hintergrund; wo es doch zu kleinsten umschriebenen Ansammlungen perivascularer und Gewebsinfiltrate kommt, halten sich diese in mäßigen Grenzen.

Die Bläschenbildung entpuppt sich histologisch als typische Degenerationerscheinung des Epithels im Sinne eines intercellulären und intracellulären Ödems der Stachelschicht mit gleichzeitiger retikulärer und ballonierender Degeneration und schließlicher Nekrose. In den ersten Stadien dieser Umwandlung sind die Kokken in den Bläschen noch nicht nachzuweisen; diese finden sich lediglich in den Gefäßen der darunter liegenden Papille und dürften demnach ihre deletäre Fernwirkung lediglich durch ihre Toxine ausüben. Im weiteren Verlauf wandern sie aus den Gefäßen zunächst in das perivascularé Gewebe und schließlich durch die Reste der Stachelschicht hinauf in die degenerierte und blasig umgewandelte Epidermis. Die Hämorrhagien zeigen mikroskopisch mehr oder weniger ausgedehnte, zunächst perivascularé Blutaustritte, die im weiteren Verlauf sich auch zwischen die Bindegewebsfibrillen und in die blasenartig umgewandelten Gewebe ergießen und in vielen Fällen die Hautdecke auf weite Strecken blutig infiltrieren. Bei entsprechend langer Dauer des Krankheitsprozesses kann es endlich

noch zu Nekrose und demarkierender Entzündung in den derartig veränderten Bezirken kommen. In den meisten Fällen setzt jedoch der Tod diesen beginnenden Reparationsbestrebungen ein endgültiges Ziel.

III. Differentialdiagnostische Erwägungen.

Die vorstehende Abhandlung wäre unvollständig, wenn ihr Ergebnis nicht zum Schluß für die Differentialdiagnose der metastatischen Dermatosen verwertet würde. Vorausschicken möchte ich jedoch zunächst zwei Fragen mehr kritischer Natur: Wann darf man eine Dermatose als hämatogen auffassen? und damit eng zusammenhängend: Muß bei metastatischen Dermatosen jede Hautefflorescenz hämatogener Natur sein?

Die Beantwortung der letzteren Frage vorwegnehmend, möchte ich darauf hinweisen, daß selbstverständlich ein zeitliches Zusammentreffen zweier Dermatosen hämatogener und ektogener Natur a priori sehr gut denkbar ist. Um diese Feststellung kann es sich hier aber nicht handeln, sondern um die Erörterung der Möglichkeit bei zwei zu gleicher Zeit an ein und demselben Kranken aufgetretenen Hautveränderungen — makroskopisch und auch bakteriologisch gleichartiger Natur — eine dahingehende Entscheidung zu treffen. Wie wichtig dies für Fragen der Pathogenese und auch der Prognose sein kann, brauche ich hier nicht mehr zu erörtern, ihre Bedeutung erhellt aber aus dem Umstande, daß wiederholt ein derartiges Zusammentreffen beobachtet wurde. Biland (l. c.) erwähnt in der Krankengeschichte seines Patienten neben den hämatogenen Infiltraten kleine Pusteln, die sehr wohl als hämatogen hätten aufgefaßt werden können: dieser Gedanke erwies sich jedoch nicht als richtig, denn die histologische Untersuchung einer solchen Efflorescenz zeigte, daß diese ganz den Bau einer von außen bedingten Follikelinfektion mit Staphylokokken aufwies. (Impetigo staphilog. Bockhardt). Fraenkel (l. c.) macht auf ähnliche Verhältnisse aufmerksam. Bei einem 32 jährigen, nach einem phlegmonösen Gesichtsfurunkel an Metastasen in Lungen und Nieren zugrunde gegangenen Manne, in dessen Blut schon bei Lebzeiten durch Kulturen Staphylokokken nachgewiesen waren, hatten sich auf der Haut 6—7, auch an der Leiche noch sichtbare kleinste Eiterbläschen entwickelt, die klinisch als Metastasen gedeutet wurden. Die histologische Untersuchung ergab das Bild der ektogenen Impetigo. — Grundsätzlich ist die erste Frage mit den Erläuterungen zu dieser zweiten beantwortet: vor allem histologische Untersuchung!

Welche Bedingungen sind nun zu erfüllen, um eine Efflorescenz als hämatogener Natur ansprechen zu dürfen? Maßgebend ist hier einmal das gesamte klinische Bild; aber eine sichere Entscheidung über die Genese derartiger Herde ist makroskopisch schlechterdings

kaum möglich; diese kann nur durch das Mikroskop gefällt werden. Bei eindeutigen Befunden sind die Arterien und Venen — vor allem die ersteren — sowie die capillaren Gefäßgebiete der Haut von Bakterienmassen angefüllt, vielfach direkt verstopft. Es läßt sich ihr Weg aus den Gefäßen in das umgebende Gewebe und die pathologisch veränderten Gewebsbestandteile hinein ohne weiteres verfolgen. Aber es muß darauf hingewiesen werden, wie dies bereits Fraenkel betont, daß als Voraussetzung für die Auffassung einer Hauterkrankung als einer bakteriell-metastatischen der intravasculäre Nachweis der Erreger nicht unumgänglich erforderlich ist. „Gerade aus der Art der Anordnung der Bakterien in den tiefsten Lagen der Subcutis, bei Freibleiben der oberflächlichen Cutisschichten, ist ein wesentliches Argument für die Deutung der Affektion als einer metastatischen herzuleiten.“ —

Im Jahre 1903 schrieb Lebet (l. c.) in seiner zusammenfassenden Darstellung der bis dahin bekannt gewordenen Fälle: „Man kann nicht behaupten, daß es eine bestimmte Beziehung zwischen der Art des Erregers und der Form der Dermatose gibt.“

Sehen wir einmal zu, ob diese Behauptung heute noch zu Recht besteht. In der zusammenfassenden Übersicht konnte ich die staphylog. metastat. Dermatosen charakterisieren als flüchtige Erytheme, Papeln, tiefere in der Cutis und Subcutis gelegenen Infiltrate, die in ihrem Zentrum stets eine eitrige oder eitrig-hämorrhagische Einschmelzung zeigen. Dem gegenüber bei den Streptomykosen erythematopapulöse, manchmal scarlatiniforme, dann bläschen- und blasenartige Veränderungen auf der Haut, die alsbald hämorrhagisch werden und schließlich, ohne ausgedehntere entzündliche Veränderungen zur Nekrose führen, wenn nicht vorher der Tod eintritt.

Histologisch entspricht bei den Staphyloomykosen den Pusteln, Papeln, Infiltraten ein ausgedehnter eitriger, bzw. hämorrhagisch-eitriger Entzündungsprozeß, der in naher räumlicher Beziehung zu den in den Gefäßen und dem Gewebe der Haut angesiedelten Staphylokokkenhaufen steht. Bei den Streptomykosen entpuppen sich die Hautveränderungen histologisch als eine zunächst rein toxische Fernwirkung der in außerordentlichen Mengen in den Capillaren und Blutgefäßen des Papillarkörpers und der Cutis gelegenen Erreger, ohne daß scheinbar eine Schädigung im Sinne exsudativ-zelliger Entzündung im Gewebe selbst nachweisbar wäre. Einen interessanten Beweis für das Zutreffende dieser Unterscheidungsmerkmale bietet eine Betrachtung der tabellarischen Übersicht, die Lebet (l. c.) am Schlusse seiner Arbeit über alle bis dahin bekanntgewordenen metastatischen Dermatosen gibt. Verdeckt man nämlich von den dort wiedergegebenen Angaben diejenige Spalte, welche das bakteriologische Untersuchungsergebnis enthält und versucht nun, lediglich an Hand des klinischen und histo-

logischen Befundes die Art des Erregers festzustellen, so gelingt dies in eigentlich allen Fällen ohne Schwierigkeit. Ja noch mehr, in dem von Finger beobachteten Fall 2 der Aufstellung, wo sich nur die Angabe „Kokken“ findet, läßt sich in Berücksichtigung obiger Ergebnisse der Erreger mit größter Wahrscheinlichkeit als „Streptokokkus“ ansprechen.

Ich darf daher meine Abhandlung über staphylogene und streptogene metastatische Dermatosen mit der Feststellung schließen, daß für diese eine bestimmte Beziehung zwischen der Art des Erregers und der Form der Hautveränderung festgestellt werden konnte.

B. Polymorphe exsudative Erytheme.

(*Erythema exsudativum multiforme*, *Erythema nodosum*.)

Einleitung.

Im vorhergehenden Teil der Arbeit war ich in der Lage, auf Grund bereits vorhandener, kritisch verwerteter und eigener Untersuchungsergebnisse eine zusammenfassende Darstellung zweier im klinischen Bilde vielfach ähnlicher, dagegen in ätiologischer Beziehung verschiedener Dermatosen zu geben, die auch bezüglich ihrer Pathogenese erheblich voneinander abweichend, weitgehende und vor allem für jede einzelne von ihnen charakteristische Unterscheidungsmerkmale aufzuweisen haben.

So bedeutungsvoll diese Tatsachen an und für sich allein jedoch schon sein mögen, die Anteilnahme an ihnen könnte nur eine relativ beschränkte sein, wenn es nicht gelungen wäre, auch im allgemein pathologisch-histologischen Sinne interessante Einzelheiten festzustellen. Im Verfolg der Untersuchungsergebnisse gelang es, sowohl für die staphylogenen, wie streptogenen metastatischen Dermatosen einen histologischen Aufbau herauszuschälen, der in seiner Eigenart zunächst einmal den Differenzen in bakteriologischer und pathogenetischer Beziehung Rechnung trägt, im weiteren jedoch gestattet, lediglich und allein auf Grund der mit Hilfe des Mikroskops feststellbaren Gewebsveränderungen im gegebenen Falle eine Dermatose als staphylogen oder streptogen auf dem Blutwege entstanden anzusprechen.

Dem kritischen Beurteiler histologischer Forschungsergebnisse mag vielleicht diese Tatsache zunächst als etwas ganz Selbstverständliches erscheinen, da der Untersucher ja in der Lage war, in jedem einzelnen Falle mit bekannten Größen zu rechnen, klinische Erscheinungen lassen sich unschwer beobachten und genau registrieren, bakteriologische Feststellungen können 40 Jahre nach Veröffentlichung der grundlegenden Arbeitsmethode keine Schwierigkeiten mehr machen, ebensowenig dürfte man diese von der histologischen Untersuchung erwarten, von der ja pessimistische Beurteiler schon gesagt haben, daß die letzten Möglich-

keiten mikroskopischer Gewebserforschung bereits in erschreckende Nähe gerückt sind.

Der Versuch, die Ergebnisse der Histologie unter Berücksichtigung derartiger Gesichtspunkte einzuschätzen, mag hier und da seinen Verteidiger finden: ihr wahrer Wert wird darunter kaum beeinträchtigt werden können.

Die bleibende Bedeutung histologischer Forschung ist aber auch bereits unter Bedingungen festgestellt worden, wo die eine oder andere der oben angedeuteten Voraussetzungen noch nicht erfüllt werden konnte. Ich denke hier vor allem an die Untersuchungen der letzten Jahre zur Klärung feinsten Gewebsveränderungen, wie sie z. B. in den Arbeiten Eugen Fraenkels über die Fleckfieberroseolen bekannt geworden sind. Es mag zugegeben werden, daß derartige Erfolge vielfach erst auf Umwegen erreicht worden sind. Fraenkel ging z. B. von der Absicht aus, das Fleckfiebertyphusvirus in der erkrankten Haut aufzufinden und bediente sich dazu eines Verfahrens, das ihm bei der mikroskopischen Prüfung von Roseolen beim Typhus abdominalis gute Dienste geleistet hatte. Wenn auch dieses mehr in das Gebiet bakteriologischer Forschung gehört, so sehe ich mich doch veranlaßt, bereits hier kurz darauf hinzuweisen, da es mir geeignet erscheint, auch zur Aufklärung der uns hier beschäftigenden Fragen beizutragen. — Das noch lebend warme, ohne Lokalanästhesie entfernte Hautstückchen, dessen Grund und Ränder zur Entfernung etwaiger Verunreinigungen abgetragen waren, wurde sofort in Bouillon geworfen und während 20 Stunden bei 37 Grad im Thermostaten gelassen. Es wurde dann unter strömendem Wasser einige Stunden gespült und danach in Müller-Formol und reiner Müllerscher Lösung und, nach nochmaligem Spülen, in steigendem Alkohol fixiert. Fraenkels Hoffnung, auf diese Weise das Virus in der erkrankten Haut aufzufinden, wurde nicht erfüllt, dagegen gelang es ihm, über die der Fleckfieberroseole zugrunde liegenden anatomischen Vorgänge Aufklärung zu erhalten. Seine Ergebnisse wurden in der Folgezeit von vielen Nachforschern bestätigt und ermöglichen es heute, bei der Differentialdiagnose zwischen Fleckfieber und Darmtyphus eine Entscheidung in der einen oder anderen Richtung zu fällen.

Meine eigenen, in dieser Hinsicht begonnenen Untersuchungen zur Klärung der Ätiologie der zur Besprechung stehenden exsudativen Erytheme haben ein eindeutiges Ergebnis noch nicht gezeitigt und muß ich daher hier von einer weiteren Mitteilung absehen.

Die Fraenkelsche Entdeckung mag aber immerhin als erneuter Beweis dafür dienen, daß auch weiterhin von exakter histologischer Forschung Fortschritte zu erwarten sind. Sie mag als Beweis dafür dienen, daß es auch ohne Unterlagen von seiten des Klinikers oder des Bakteriologen dem Histologen möglich sein kann, lediglich auf Grund

von Gewebsveränderungen zu wissenschaftlich brauchbaren Ergebnissen zu gelangen; für mich war sie außerdem ein Anreiz, erneut an die Bearbeitung eines Gebietes in der Dermatologie heranzugehen, das wegen seiner Undankbarkeit seit längerer Zeit verlassen ist, an das Kapitel der polymorphen exsudativen Erytheme, insbesondere an das Erythema exsudativum multiforme und das Erythema nodosum.

Die vorzüglich an und in nächster Nähe der Blutgefäße im Papillarkörper, Cutis und Subcutis sich abspiegelnden Veränderungen, wie wir sie bei den echten metastatischen Dermatosen — als deren Prototyp die staphylogene bzw. streptogene metastatische Dermatose angesehen werden darf — kennengelernt haben, legten mir den Gedanken nahe, durch vergleichende Untersuchungen der Gewebs- und insbesondere der Gefäßveränderungen einen Anhalt für Ursache und Entstehung jener exsudativen Dermatosen unbekannten Herkommens zu gewinnen. Ist auf diesem Wege auch nur eine einseitige Beleuchtung der in Frage kommenden ungeklärten Verhältnisse möglich, so erschien mir diese immerhin noch besser wie gar keine auf einem Gebiete, von dem ein so erfahrener Dermato-Histologe wie Kyrle^{52a)} noch neuerdings sagen mußte: „Es gehört die Untersuchung akuter Exantheme, vielleicht ausschließlich der Variola und einiger septischer Exantheme, zu den unbefriedigendsten Kapiteln der Dermato-Histologie; irgendwie Spezifisches, oder für das bessere Verständnis der Klinik Förderndes ist hierbei in der überwiegenden Zahl von Fällen nicht zu finden; leichte Hyperämie, perivaskuläre Rundzelleninfiltrationen verschiedener Intensität, eventuell ödematöse Durchtränkung des Gewebes und ähnliches trifft man als gewöhnlichen Befund, ob nun eine Efflorescenz beispielsweise von Morbillen, von Erythema multiforme oder von Typhus abdominalis zur Untersuchung vorliegt. Es ist ja durchaus bekannt, daß man diesbezüglich mit irgendwelchen spezifischen Veränderungen nicht rechnen darf, und daß deshalb die anatomische Untersuchung in allen diesen Fällen von vornherein weder als diagnostisches Hilfsmittel noch als unterstützendes Moment für das volle Verstehen der exanthematischen Erscheinungen in Betracht kommt.“

Aus den gleichen Erwägungen heraus glaubte ich auf umfangreiche Literaturangaben an dieser Stelle verzichten zu dürfen¹⁾, da einmal die histologischen Veränderungen bei den in Rede stehenden Dermatosen grundsätzlich hinreichend geklärt schienen, und zum andern für die Klärung der mich beschäftigenden Fragen aus ihnen keine weitere Förderung erwartet werden konnte.

Ich habe meine Untersuchungen an einer Reihe von 12 Fällen des Erythema exsudativum multiforme und Erythema nodosum

¹⁾ Diesbezügliche umfassende kritische Zusammenstellungen s. Jadassohn (l. c.) und Veiel^{90a)}. Grundlegend sind die Beobachtungen Hebras (l. c.).

— die sämtlich dem Material der Universitätshautklinik Heidelberg entstammen — ausgeführt, und zwar gerade an solchen, wo es trotz aller Bemühungen nicht gelungen war, bakteriologisch oder histologisch ein *Contagium vivum* als Erreger festzustellen. Da die grundlegenden histologischen Veränderungen in allen Fällen die gleichen waren, kann ich mich hier mit der eingehenden Schilderung von je 3 Fällen der beiden Krankheitsgruppen begnügen, zumal ich solche Krankengeschichten auszusuchen bemüht war, die von der Vorgeschichte und der zeitlichen Aufeinanderfolge der Veränderungen ein treffend kennzeichnendes Bild liefern.

I. Erythema exsudativum multiforme.

Zur Kasuistik.

Fall 1. M. R. (Nr. 801/19.)

Eine 40jährige Fabrikarbeitsfrau erkrankte 4 Tage vor der Krankenhausaufnahme, ohne daß sie eine besondere Ursache für die Erkrankung angeben kann; insbesondere ist eine Halsentzündung oder „Erkältung“ nicht vorhanden gewesen, wohl aber hatte die Frau sich die letzten Tage matt und abgeschlagen gefühlt. — Morgens beim Aufstehen bemerkte sie an beiden Vorderarmen rote Flecke, denen sie zunächst kein Gewicht beilegte. Da die Flecke jedoch im Laufe der nächsten Tage größer wurden und sich außerdem ein leichtes Brennen an den Händen und Armen bemerkbar machte, suchte die Kranke die Klinik auf.

Aufnahmebefund: Familienanamnese ergibt nichts Besonderes. Frau R. ist seit 18 Jahren verheiratet, ihr Mann sowie ihre 4 Kinder sind gesund, die Geburten stets gut verlaufen, sie selbst hat wesentliche Erkrankungen nicht durchgemacht; nur seien Flecke, wie sie heute bestehen, auch im letzten Frühjahr einmal aufgetreten, aber bald wieder von selbst vergangen.

Es handelt sich um eine kräftige Person mit gut entwickelter Muskulatur und starkem Knochenbau bei nur schwachem Fettpolster. Die inneren Organe zeigen keinen krankhaften Befund, insbesondere sind am Herzen Geräusche irgendwelcher Art nicht festzustellen. Keine Leber- und Milzschwellung. Temperatur 37,2° (Achselhöhle).

Hautbefund: Auf den Streckseiten beider Arme, besonders auf den Unterarmen und den Handrücken sieht man eine Anzahl linsen- bis pfennigstückgroßer Flecke von rötlichblauer Farbe, die mäßig über das Niveau der umgebenden Haut hervorragen. Diese selbst ist nicht verändert und scharf gegen den wallartig erhabenen Rand der Exanthemflecke abgesetzt. Zwischen den mehr hellroten, wegdrückbaren, linsengroßen Efflorescenzen finden sich vereinzelte größere, von mehr bläulich lividem Farbenton. Dieser läßt sich nicht mehr völlig fortdrücken, es bleibt vielmehr eine braunrote Verfärbung der tieferen Hautschichten zurück. Bläschen und blasenartige Efflorescenzen sind nicht vorhanden, ebenso Drüenschwellungen nicht festzustellen. An der Haut des übrigen Körpers, sowie an den Schleimhäuten normaler Befund.

Urin frei von Eiweiß und Zucker, keine Formelemente, spezifisches Gewicht 1015. Die Untersuchung der zelligen Elemente der Blutes hat folgendes Ergebnis: 6500 Leukocyten im cmm; 23% Lymphocyten, 74% polynucleäre Leukocyten, 1% Übergangsformen, 2% eosinophile Leukocyten.

Krankheitsverlauf: Die Kranke erhielt 3mal 1,0 g Aspirin täglich und mußte zunächst Bettruhe einhalten. Vorher wurden ihr noch mittels Rekord-

spritze 10 cem Blut steril aus der Armvene entnommen und auf 2 Agar- und 1 Bouillonröhrchen verteilt bzw. zu Platten in Petrischalen gegossen. Ebenso wurde mit dem aspirierten Blut aus einer Hautefflorescenz verfahren. Sämtliche Nährböden blieben steril.

Zwecks histologischer Untersuchung wurde eine der etwa 3 Tage bestehenden kleinen Efflorescenzen unter Lokalanästhesie excidiert.

Das Exanthem ging in den nächsten Tagen wieder zurück, neue Schübe traten nicht auf. Es sei noch erwähnt, daß an den Schleimhäuten sowie an den Conjunctiven Veränderungen nicht festgestellt wurden.

Die Frau konnte nach 8 Tagen geheilt aus der Beobachtung entlassen werden.

Histologischer Befund: Der durch die Biopsie gewonnene erythematopapulöse Herd wurde in Paraffin eingebettet und z. T. in horizontale Serienschnitte zerlegt. Diese wurden mit polychromem Methylenblau, nach Gram, nach Weigert, sowie mit saurem und neutralem Orcein gefärbt. Um es gleich vorwegzunehmen, sei festgestellt, daß irgendwelche Erreger mikrobiotischer Natur in den durchforschten Präparaten trotz des gerade hierauf verwandten besonderen Eifers nicht festzustellen waren.

Die obersten Epidermislagen zeigen keine Veränderungen. Hingegen findet sich in der Stachelschicht, in einem umschriebenen Bezirk ein ziemlich stark ausgeprägtes Ödem. Ihre untersten Zellagen sind durch ein Exsudat auseinandergedrängt und durch dieses intercelluläre Ödem — denn um ein solches handelt es sich — treten die einzelnen Zellen mit ihrem Stachelgürtel sehr klar und plastisch hervor. Neben diesem intercellulären findet sich hier und da eine Andeutung zur Bildung eines intracellulären Ödems mit Schwellung und Vakuolisierung des Epithelprotoplasmas. An manchen Stellen ist es direkt zur Bildung kleinster intradermaler Vesiculae gekommen. An einzelnen noch erhaltenen, aber durch das intercelluläre Ödem auseinander gezogenen Intercellularbrücken läßt sich der ehemalige Zusammenhang der einzelnen Zellen noch gut erkennen.

In den durchmusterten Präparaten ist eine Zellinfiltration der Epidermis im Sinne von Leukocytenwanderungen nicht festzustellen, auch fehlt ein Hinweis auf über die Norm hinausgehende proliferative Vorgänge in Form von Kernteilungsfiguren völlig.

Dem Ödem der Stachelschicht und der Basalzellschicht entspricht im Papillarkörper eine sehr starke Erweiterung der Gefäße. Diese sind, allerdings nicht übermäßig reichlich, mit Leukocyten angefüllt. Die Schwellung der Gefäßendothelien wird meist völlig vermißt, wo sie aber vorhanden, ist sie nur sehr schwach ausgeprägt. Auch die Zellinfiltration um die Gefäße ist nur sehr gering entwickelt; sie besteht vorwiegend aus Rundzellen, während die Leukocyten diesen gegenüber an Zahl erheblich zurücktreten.

In den obersten Cutislagen entsprechen den Veränderungen in Epidermis und Papillarkörper — die sich dort auf kleine und kleinste Herde beschränken — stärkere perivasculäre Infiltrate. Demgegenüber erscheint die Erweiterung der Gefäße nicht so stark ausgesprochen wie im Papillarkörper. Auf manchen Schnitten läßt sich eine ziemliche Ausdehnung dieser perivasculären Infiltrate feststellen. In solchen Herden treten dann auch mehr Leukocyten in den Infiltraten auf, und die Schwellung der Capillarendothelien ist stärker ausgesprochen. Diese perivasculären Infiltrate scheinen an Stellen, wo es zur Gabelung zweier Gefäße gekommen ist, mächtiger ausgebildet als im Verlauf der Gefäße selbst, wo sie an Ausdehnung abnehmen; auch die Endothelschwellung scheint an solchen Gefäßverzweigungsstellen stärker ausgesprochen zu sein. Auf Horizontalschnitten läßt sich bei Durchsicht mehrerer aufeinanderfolgender Präparate ein gewisser Gegensatz zwischen perivasculärer Zellinfiltration und Gefäßerweiterung fest-

stellen: einer stärkeren Gefäßinfiltration entspricht eine geringere Erweiterung des Gefäßes und umgekehrt sieht man vielfach starker erweiterte Gefäße, die nur von einem sehr dünnen oder gar keinem nennenswerten Zellmantel umgeben sind. Im großen ganzen halt sich überhaupt die perivaskuläre Zellinfiltration in bescheidenen Grenzen und tritt z. B. hinter Veränderungen, wie wir sie bei den echten metastatischen, namentlich den staphylogenen Dermatosen zu sehen gewohnt sind, völlig zurück.

An nach Weigert auf elastische Fasern gefärbten Präparaten läßt sich feststellen, daß jene perivaskulären Infiltrate sich vorzüglich auf Venen und Capillaren beschränken, während die Arterien — wie sich an über mehrere Schnittreihen verfolgten Horizontalschnitten feststellen läßt — fast völlig frei davon sind. Die Arterien beteiligen sich vielmehr an dem Prozeß lediglich durch ihre starke Endothelschwellung.

Das elastische und kollagene Gewebe ist durch das auch im Papillarkörper und in der Cutis vorhandene Ödem aufgelockert und auseinandergedrängt.

In den tieferen Cutisschichten lassen sich die eben beschriebenen Gefäßveränderungen nicht mehr feststellen, insbesondere ist die Umgebung der Talgdrüsen, der Haarbälge und der Schweißdrüsen völlig frei von Veränderungen irgendwelcher Art.

Der vorliegende Fall wurde klinisch als zur Krankheitsgruppe des Erythema exsudativum multiforme gehörig betrachtet, und zwar als Erythema papulatum, das ja vielfach als einleitendes Exanthem zu dem von Hebra aufgestellten Typ des Erythema exsudativum multiforme beobachtet wurde. Ohne besonders ausgesprochene Prodromalerscheinungen kam es nach einige Tage dauernder allgemeiner Abgeschlagenheit zum Auftreten eines maculo-papulösen Exanthems auf beiden Vorderarmen und Handrücken, das auf Bettruhe und Aspirin in kurzer Zeit abheilte. Ein Rezidiv trat nicht ein, bakteriologische Kulturversuche aus Venenblut und Effloreszenzeninhalt waren negativ. Histologisch handelte es sich, kurz zusammengefaßt, um ein Ödem der unteren Epidermislagen sowie des Papillarkörpers und der obersten Schichten der Cutis mit gleichzeitiger Beteiligung des Gefäßsystems im Sinne von Erweiterung und perivaskulären Infiltraten, welch letztere sich allerdings meist in mäßigen Grenzen hielten.

Fall 2. M. R. (Nr. 1009/19.)

20jähriges Mädchen. Familienanamnese ohne Besonderheiten. In der Kindheit Scharlach, Keuchhusten und Diphtherie. Die Patientin war vor zwei Monaten bereits einmal mit allgemeinem Schwächegefühl erkrankt; damals wurde vom Arzte eine „Nierenreizung“ festgestellt, die mit dem Auftreten geringer Eiweißmengen einherging. Noch während des Bestehens der Albuminurie stellten sich Schmerzen im Kreuz und hohes Fieber ein. Am nächsten Tage hatte sich ein roter Ausschlag entwickelt, der vor allem an den Armen und Beinen in Form kleiner roter, etwas erhabener Flecke aufgetreten war. Nach 10 Tagen war die Krankheit abgeheilt. Auf der Haut blieben Veränderungen nicht zurück. Genauere Angaben über die Dermatose, insbesondere über die Diagnose des behandelnden Arztes konnte die Kranke nicht machen; der Arzt habe lediglich gesagt, die Krankheit käme wahrscheinlich von einer „Erkältung“ her.

Drei Tage vor der Krankenhausaufnahme hatte sich die Patientin bereits nicht recht wohl gefühlt, sie war aber ihrer Beschäftigung nachgegangen. Vor 2 Tagen bekam sie mittags Schüttelfrost, Gefühl von Übelkeit und Abgeschlagenheit und mußte sich wegen starker Schwäche zu Bett legen. Sie hatte Fieber. Gleichzeitig hatte sich an den Armen ein roter Ausschlag gezeigt, der alsbald intensiv entzündlich rot wurde und auch auf die Beine überging. Die Kranke klagte über starkes Brennen und Jucken auf der ganzen Haut und über ziehende

Schmerzen durch den ganzen Körper, die besonders an den Ellenbogen und Kniegelenken sehr ausgeprägt waren.

Aufnahmebefund: Die Kranke ist eine großgewachsene, gesund aussehende Person mit schlankem Knochenbau und schwächtiger Muskulatur bei mäßigem Fettpolster. Die Haut der schwarzhaarigen Kranken zeigt ein intensiv dunkelbraunes Kolorit. Durch diese braune Eigenfarbe der Haut schimmert das vorhandene Exanthem in eigenartig roter Farbe hindurch. Dieses Exanthem ist besonders an den Streckseiten der oberen Extremitäten aufgetreten. Hier finden sich teils disseminiert stehende, teils konfluierende linsen- bis fünfmarkstückgroße Herde von hellroter Farbe, die an den Streckseiten beider Oberarme zu einem einzigen großen Erythemfleck zusammengefloßen sind. An den Rändern dieser großen Herde und in ihrer Umgebung läßt sich noch deutlich die ursprüngliche Kreisform der Efflorescenzen erkennen. Diese sind deutlich über die umgebende Haut erhaben und erinnern vielfach direkt an urticarielle Eruptionen. Die nächste Umgebung der Flecke ist blasser als die normale Haut.

An den Unterarmen sind ebenfalls diese intensiv rotgefärbten, etwas erhabenen Efflorescenzen feststellbar, die disseminiert stehend, über die Streckseiten unregelmäßig verteilt sind und meist Linsengröße erreichen. An den distalen Teilen der Unterarme, sowie auf den Dorsalseiten der Hände und einzelner Finger finden sich neben den rotgefärbten Einzelherden stecknadelkopf- bis linsengroße Bläschen mit hellem Inhalt. Diese Bläschen sind deutlich prominent und prall gespannt.

Die Oberschenkel und auch die Unterschenkel, die letzteren besonders unterhalb der Knie, sind intensiv rot gefärbt. Bei näherem Zusehen erkennt man, daß die auf den ersten Blick scheinbar gleichmäßige Rötung sich aus einer Unzahl kleiner und kleinster Einzelefflorescenzen zusammensetzt, die etwas über das Hautniveau erhaben sind und deren rote Farbenkomponente auf Druck deutlich abbläßt.

Von dem übrigen Hautbefunde erscheint noch bemerkenswert, daß der Rumpf — sowohl Brust wie Bauch und Rücken — an den Veränderungen kaum beteiligt war; dagegen waren im Gesicht einzelne disseminiert stehende, meist linsengroße erythematopapulöse Efflorescenzen festzustellen.

An beiden Augen bestand sehr starke Conjunctivitis.

Die inneren Organe, insbesondere Herz und Lunge, zeigten keine objektiv wahrnehmbaren Veränderungen. Die Leber war nicht vergrößert. Die Milz war unterm Rippenbogen deutlich palpabel, also sicherlich über die Norm vergrößert. Die Kranke machte einen benommenen Eindruck und klagte besonders über starke Kopfschmerzen.

Die Temperatur betrug bei der Krankenhausaufnahme 39,8°, der Puls 120 Schläge i. d. Minute. Der Urin gab bei Prüfung auf Eiweiß mittels Kochprobe eine leichte Trübung, im Albuminometer jedoch keine nennenswerte Eiweißmenge. Er enthielt keine Formelemente, hatte eine dunkle Farbe; das spez. Gew. betrug 1020.

Eine Blutuntersuchung ergab: 5800 Leukocyten im cmm, davon 28% Lymphocyten, 71% polynucleäre Leukocyten und 1% Eosinophile.

Zur bakteriologischen Untersuchung wurden aus der Armvene 10 ccm Blut steril entnommen und sofort auf Bouillon bzw. Agarröhrchen verteilt und die letzteren in Petrischalen zu Platten ausgegossen. Diese blieben steril; ebenso hatten Kulturversuche mit Bläschen- bzw. dem Inhalt der erythematopapulösen Efflorescenzen kein positives Ergebnis.

Zur mikroskopischen Untersuchung mußte aus äußeren Gründen leider von einer Biopsie an dem Handrücken — wo die bläschenartigen Efflorescenzen saßen — abgesehen werden, und ich mich auf eine Papel von der Außenseite der

rechten Kniegegend beschränken. Das excidierte Stückchen wurde in Paraffin eingebettet und in Serienschritte zerlegt.

Krankheitsverlauf: Die Temperatur ging bereits am Abend unter starkem Schweißausbruch auf $37,8^{\circ}$ zurück, um am nächsten Tage auf $36,5^{\circ}$ abzusinken und nicht mehr über die Norm hinaus zu gehen. Die Kranke hatte von ihrem Eintritt ins Krankenhaus an täglich 3 g Aspirin erhalten. Nach Absinken der Temperatur fühlte sie sich wohl. Der Urin ergab am dritten Tage der Krankenhausbehandlung mittels Kochprobe keine Trübung mehr, das spez. Gew. betrug 1018.

Das Exanthem hatte einen blauroten Farbenton angenommen, die urticarielle Komponente war geschwunden. Im Laufe der nächsten Tage blaßte der Hautausschlag völlig ab, und die Kranke macht eine ungestörte Rekonvaleszenz durch.

Histologischer Befund: Die Epidermis erscheint bei schwacher Vergrößerung entsprechend dem klinisch als Papel imponierenden Anteil in ihrer Gesamtlächenausdehnung verbreitert; bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich, daß diese Verbreiterung nicht auf einer Zunahme der zelligen Bestandteile, sondern auf einem in der Hauptsache intracellulären Ödem der Stachelzellen und des Stratum basale beruht. Im übrigen zeigt die Epidermis keinerlei Veränderungen, insbesondere keine Einwanderung von Leukocyten.

Der Papillarkörper zeigt an den entsprechenden Stellen ein Ödem geringen Grades mit Auseinanderdrängung des elastischen und kollagenen Gewebes. Ferner findet sich hier eine an manchen Stellen stärkere Erweiterung der Capillaren und Venen, deren Lumen oftmals strotzend mit Blut gefüllt ist.

Eine strenge Scheidung zwischen den Veränderungen im Papillarkörper und in der Cutis läßt sich insoweit nicht restlos durchführen, als in beiden Gefäßveränderungen vorhanden sind, die aus dem einen Gebiet in das andere übergreifen. Es handelt sich um Erweiterung der Gefäße und um perivasculäre Infiltration. Eine Vermehrung der fixen Bindegewebszellen in der Nähe dieser Infiltrate ist kaum festzustellen, dagegen beteiligen sich die Gefäßwandzellen, vor allem die der Adventitia an der Bildung dieser perivasculären Infiltrate. Außerdem lassen sich in ihnen noch Rundzellen feststellen, während polynucleäre Leukocyten in den oberen Cutislagen nur vereinzelt zu finden sind und Plasmazellen völlig fehlen. Gewebsmastzellen sind vorhanden, jedoch nicht in einer die Norm übersteigenden Anzahl. Die Schwellung der Capillarendothelien ist im großen ganzen nicht sehr ausgesprochen; auch in den Gefäßen mit bereits differenzierter Wandung ist diese Schwellung der Endothelien nur gering. In den erweiterten Gefäßen fällt eine reichliche Ansammlung von Leukocyten auf. Dies ist besonders in den unteren Cutislagen der Fall, wo sie oft das Lumen völlig ausfüllen.

Die Anhangsgebilde der Haut zeigen keine besonderen Veränderungen.

Der vorliegende Fall kann als ein Schulbeispiel für die mit Fieber einhergehende Form des Erythema exsudativum multiforme angesehen werden, die gleichzeitig durch eine starke Conjunctivitis kompliziert ist. Derartige Conjunctividen sind von Hebra zwar nicht erwähnt worden, aber von mehreren Autoren aufgeführt. Ich nenne nur Lipp, Riegler, Fuchs. Während der Epidemie, die von Dühring in Konstantinopel zu beobachten Gelegenheit hatte, litten mehr als drei Viertel der Patienten an dieser Conjunctivitis.

Unser Fall ist charakterisiert durch ein unter hohem Fieber auftretendes, mit allen Zeichen der Allgemeininfektion vergesellschaftetes erythemato-papulöses Exanthem, dem histologisch eine sehr starke Erweiterung der Blutgefäße, eine perivasculäre Zellinfiltration in der Cutis und als besonders erwähnenswert ein Ödem der untersten Epidermisschichten entspricht.

Fall 3. Pf. J. (Nr. 1019/19.)

24 jähriger Zimmermann, der am 3. Mai aufgenommen wurde.

Klinische Diagnose: Eryth. exs. mult. Aus der Krankengeschichte: Die Vorgeschichte ergibt, daß Pf. nie ernstlich krank gewesen ist. Er war Soldat und hat den Krieg mitgemacht. In den letzten Jahren litt er öfters an rheumatischen Beschwerden, die er jedoch den ungünstigen Witterungseinflüssen während des Krieges zur Last legt. Im November 1918, als er gerade vom Militär entlassen war, bekam er einen rotfleckigen Ausschlag. Nach Angabe des Arztes sei es Krätze gewesen, die jedoch erst nach einem Vierteljahr geheilt wäre. Am 29. April bekam der Patient an der Streckseite des rechten Unterarmes kleine Bläschen, die sich schnell vergrößerten und von einem entzündlich geröteten Hof umgeben waren. Diese Erscheinungen traten unter Beschwerden im Kreuz und Schmerzen im ganzen Körper auf. Gleichzeitig bestand allgemeines Müdigkeitsgefühl und Abgeschlagenheit in den Beinen, sowie leichtes Frösteln, so daß der Kranke sich zu Bett legen mußte. Am nächsten Tage waren solche Bläschen auch im Gesicht und an den Beinen aufgetreten. Da einige dieser Bläschen im Gesicht in der Mitte eine Delle zeigten, und der Patient in einem Ort beheimatet war, wo wiederholt echte Pocken aufgetreten waren, wurde er vom Arzt wegen Pockenverdachts in die Hautklinik eingewiesen, wo obige Diagnose gestellt wurde.

Aufnahmebefund: Pf. ist ein großer kräftiger Mann in mäßigem Ernährungszustande. Die inneren Organe weisen keine Besonderheiten auf. Die Temperatur ist normal, der Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Hautbefund: Auf der Streckseite des rechten Unterarms finden sich dicht beieinanderliegend mehrere Bläschen mit serösem Inhalt. Diese Bläschen sind von einem entzündlichen Hof umgeben, der nach der gesunden Haut zu scharf abgegrenzt ist. Ebenfalls am rechten Unterarm mehrere runde, etwa linsengroße Knötchen von hochroter Farbe und gegen die Umgebung scharf abgesetzt. Gleichartige Efflorescenzen an der Streckseite des linken Unterarmes, an der Stirn, am rechten und linken Knie und rechten Fuß. Die Bläschen zeigen teilweise, namentlich an der Stirn, eine leichte Delle oder ein kleines bräunliches Schüppchen.

Die Mundschleimhaut ist ebenfalls von mehreren Bläschen befallen.

Krankheitsverlauf: Unter Bettruhe und Natr. salicyl. heilt die Affektion in wenigen Tagen ab, ohne daß neue Efflorescenzen aufgetreten sind. Der Kranke wird 8 Tage später auf eigenen Wunsch nach Hause entlassen.

Wenige Tage danach muß der Kranke wiederaufgenommen werden, da sich ein neuer Schub des Exanthems eingestellt hat. An den Streckseiten beider Arme und — wenn auch in geringerer Intensität — beider Beine waren über Nacht eine Reihe linsen- bis erbsengroßer hochroter Papeln aufgetreten, von denen einige im Zentrum bereits deutlich eine beginnende Blasenbildung zeigten.

Sofort vorgenommene Aussaat des steril entnommenen Armvenenblutes auf Bouillon- und Agarröhrchen hatte ein negatives Ergebnis. Eine der frisch aufgetretenen Papeln wurde zur mikroskopischen Untersuchung unter Lokalanästhesie exstirpiert.

Der Urin ist frei von Eiweiß und Zucker, die Temperatur normal, die inneren Organe ohne Besonderheiten. Eine Blutuntersuchung ergibt 5600 Leukocyten, darunter 22% Lymphocyten, 76% polynucleäre Leukocyten, 2% Eosinophile.

Am nächsten Morgen hatten sich an beiden Unterarmen, insbesondere in der Ellenbogengegend eine Reihe flacher erbsen- bis markstückgroßer Bläschen und Blasen mit wasserhellem Inhalt gebildet. An einzelnen Efflorescenzen konnte man ein peripheres Fortschreiten der Hautveränderungen beobachten, während im Zentrum zunächst ein Rückgang festzustellen war. Am Nachmittage tauchten

in den zentralen, scheinbar in Abheilung begriffenen Partien neue Bläschen auf, wodurch sich das als Herpes iris bekannte Krankheitsbild entwickelte.

Von diesen bläschenartigen Efflorescenzen wurde ebenfalls eine zur histologischen Untersuchung excidiert; desgleichen einige Tage später eine längere Zeit bestehende Efflorescenz, so daß es in diesem Falle möglich war, an einem Kranken den Prozeß in seinem ganzen Verlaufe, seinen Beginn als Erythema papulatum, den Höhepunkt als Erythema exs. vesic. und sein schließliches Abklingen im histologischen Bilde festzuhalten.

Aus dem Krankheitsverlauf wäre im übrigen noch zu erwähnen, daß dieses zweite Mal die einzelnen Veränderungen viel länger bestehen blieben, und weniger Neigung zur spontanen Rückbildung zeigten. Einige der Blasen nahmen in den ersten Tagen nach ihrem Auftreten noch an Ausdehnung zu, es kam zum Einreißen und schließlich zum Abstoßen der Blasendecke. Der Blasengrund lag dann als ödematöse, spiegelnd rote Fläche frei zutage, vielfach war er auch von lamellosen Krusten bedeckt. Die Überhäutung dieser Defekte ging nur langsam vor sich. Weitere Exanthemschübe traten dann nicht mehr auf. Nach etwa 14 Tagen bis 3 Wochen waren die Efflorescenzen geschwunden, die meisten, ohne irgendeine Veränderung an der Hautdecke zu hinterlassen; nur blieb über den befallenen Stellen vereinzelt eine leichte Pigmentation zurück, zu der sich an einigen umschriebenen Herden noch eine zarte Schuppung der Epidermis hinzugesellte. Ein weiterer Rückfall trat nicht ein.

Die Erkrankung hatte den Patienten erheblich mitgenommen. Auf alle Fälle mehr, als man dies sonst im allgemeinen zu sehen gewohnt ist. Neben der verhältnismäßig langen Dauer der Erkrankung mag auch der Umstand hierzu beigetragen haben, daß es sich um einen unterernährten, durch die vorausgegangenen Kriegsstrapazen geschwächten Organismus gehandelt hat.

Histologischer Befund: Die mikroskopische Untersuchung der excidierten Hautstückchen hatte folgendes Ergebnis:

1. Seit 24 Stunden bestehende Papel.

Die Epidermis ist nicht verändert. Die Epithelzapfen stehen relativ gleichmäßig auseinander, sie sind mit einer gewissen Regelmäßigkeit entwickelt und reichen gleich weit in die Tiefe des Papillarkörpers hinab. Mit Ölimmersion bemerkt man lediglich ein leichtes Ödem der Basalzellschicht von inter- und intracellulärer Natur. Einwanderung von Leukocyten ist nicht festzustellen.

Dementsprechend sind auch die Veränderungen im Papillarkörper nur gering. Meist ist er von normaler Struktur; auch dort, wo es zur Entwicklung eines Ödems gekommen ist, hält sich dieses in mäßigen Grenzen. Demgemäß ist die Deformierung und Abflachung des Papillarkörpers nur wenig stark ausgebildet. Größere Zellanhäufungen — meist Rundzellen und gequollene Bindegewebszellen, vereinzelt Leukocyten — finden sich nur an vereinzelt Stellen vor und verlaufen hier entlang den Gefäßen des Papillarkörpers und der oberen Cutis. Die Capillaren sind meist nur wenig erweitert. Vereinzelt sieht man ein stärkeres Gefäßlumen. Die Endothelschwellung ist nur mäßigen Grades, sie scheint in den Arterien stärker ausgeprägt wie in den Venen und Capillaren. In diesen schwächlich ausgebildeten perivascularären Infiltraten treten die polynucleären Leukocyten an Zahl hinter den Rundzellen und den Abkömmlingen der adventitiellen Zellen zurück.

Das kollagene und elastische Gewebe zeigt in dem ödematös veränderten Bezirk eine Andeutung zur Aufquellung, diese hält sich aber in bescheidenen Grenzen.

Die Anhangsgebilde der Haut sind frei von Veränderungen, desgleichen die Umgebung der Talg- und Schweißdrüsen.

2. Ganz frische etwa 12 Stunden bestehende Blasen.

Die Veränderungen sind charakterisiert durch das Auftreten echter intra-dermaler Blasen. Die Blasendecke wird gebildet auf ihrem Gipfel durch die gesamte Hornschicht, an ihren Seiten durch deren obere größere Hälfte. Das Stratum lucidum zusammen mit dem Stratum corneum ist an manchen Stellen zu einem intrabullösen Netzwerk ausgezogen, dessen einzelne Fäden von der Blasendecke zum Boden herabziehen. Dieser wird von dem Stratum granulosum, das an manchen Stellen durch Epithelproliferation erheblich über die Norm vergrößert ist, und dem Stratum spinosum gebildet, welches ähnliche Veränderungen zeigt. Zwischen die einzelnen Maschen des Netzes sieht man Kernreste der Zellen des Stratum granulosum eingelagert, daneben auch noch einige erhaltene Zellen und nur ganz vereinzelte Leukocyten.

Das Stratum granulosum und Stratum spinosum sind gekennzeichnet durch die eben schon angeführte Epithelproliferation sowie ein inter- und intracelluläres Ödem, das im Stratum germinativum vorwiegend als intracelluläres Ödem auftritt und hier zu richtiger Vacuolenbildung in den einzelnen Zellen geführt hat. Am mit polychromem Methylenblau gefärbten Präparat tritt dieser Gegensatz des hellblauen inter- und intracellulären Ödems gegenüber dem kompakten Dunkelblau der übrigen Epidermis besonders deutlich hervor.

Die Epidermis selbst ist im ganzen Bereich der Veränderungen abgeflacht, die Retezapfen sind teils verstrichen, teils zu kurzen, dann stumpfen oder längeren, dann spitzen, schmalen Leisten ausgezogen. Diese letzteren Veränderungen leiten hinüber zu denen des Papillarkörpers, der durch ein starkes Ödem ausgezeichnet ist. Die einzelnen Papillen sind in mehr oder weniger breite, z. T. nach oben leicht abgerundete, z. T. völlig verstrichene Gebilde umgewandelt. Innerhalb der Papillen sind die Capillaren außerordentlich stark verbreitert; ihr Lumen ist z. T. mit Erythrocyten prall gefüllt, weiße Blutkörperchen sind demgegenüber nur in geringer Menge festzustellen. Unter diesen überwiegen die rundkernigen bei weitem über die polynucleären Leukocyten. Im Gegensatz zu dieser starken Erweiterung der Capillaren steht eine kaum vorhandene Schwellung der Capillarendothelien, welche in den kleinsten Capillaren immer noch stärker erscheint als in den größeren Gefäßen.

Die perivasculäre Zellinfiltration ist im Vergleich zu der Erweiterung der Capillaren nicht sehr stark ausgesprochen. Auffallend ist in diesen Infiltraten das nahezu völlige Fehlen von polynucleären Leukocyten. Das Gewebe der elastischen Fasern hat im ganzen kaum gelitten, nur fällt eine gewisse Streckung der Fasern auf. Der ganze Papillarkörper ist im übrigen von entzündlichen Zellformen, vorwiegend Rundzellen, durchsetzt.

In der Cutis treten die Veränderungen nur in den oberen Schichten und hier lediglich als ausgedehnte perivasculäre Infiltrate auf, während die Erweiterung der Gefäße zurücktritt. Nur in dem Bezirk, der direkt dem Gipfel der Blasenbildung entspricht, ist auch in der Cutis die Gefäßerweiterung stärker ausgesprochen. Die Endothelien sind hier stärker geschwollen, das perivasculäre Infiltrat ist mächtiger ausgebildet. Daneben finden sich auf entzündliche Prozesse hinweisende Veränderungen in der übrigen Cutis kaum vor. Lediglich hier und da eine Zellansammlung. Nach der tieferen Cutis hin nehmen die perivasculären Infiltrate erheblich an Zahl und Ausdehnung ab. An Weigertschen Elastica-Präparaten läßt sich feststellen, daß die perivasculäre Infiltration vorzüglich die Capillaren und die Venen umgibt, während sie an den Arterien zurücktritt. Diese beteiligen sich lediglich durch stärkere Endothelschwellung an dem Prozeß.

Leider ist das durch die Biopsie gewonnene Material nicht so tief ausgeschnitten, daß ein Urteil über das Verhalten von Subcutis und Anhangsgebilden gegeben werden kann. Es läßt sich lediglich feststellen, daß die Schweißdrüsen und ihre Umgebung frei von Veränderungen sind.

3. Älteres Stadium der Bläschenbildung.

Die Epidermis ist in ihrem ganzen Bereich von der Hornschicht bis zum Stratum germinativum ödematös aufgelockert und von multiplen, mehr oder weniger ausgedehnten Bläschen durchsetzt. Am Blasenraude wird durch das Ödem eine Wucherung im Stratum spinosum vorgetäuscht, dem jedoch keine Zellvermehrung entspricht. Das Ödem selbst beschränkt sich hier auf die untersten Zellagen der Epidermis, auf das Stratum germinativum und das Stratum spinosum. Hier sieht das mit polychromem Methylenblau gefärbte Präparat wie ausgelaugt aus: Von dem festen Gefüge der Stachelschicht sind die ausgewaschenen Zellen lediglich an ihren Grenzmembranen und den mehr oder minder deformierten Kernresten erkennbar. In der eigentlichen Blase ist eine Grenze zwischen Epidermis und Cutis nicht mehr festzustellen. Die tiefen Epidermisschichten sind im Blasenbereich von vereinzelt Leukocyten durchsetzt.

Eine scharfe Trennung zwischen Epidermis und Papillarkörper ist im Gebiete der Blasenbildung nicht durchzuführen; ein unregelmäßiges Gewirr ausgelaugter Basalzellen mit zerfallenden Kernen, daneben Bindegewebszellen und Leukocyten bilden in einer Art von Wall den Boden der Bläschen. Der Blaseninhalt besteht aus Fibrin, zahlreichen Leukocyten und vereinzelt Rundzellen. Unregelmäßige, oft zu einem Netzwerk ausgezogene Reste der ursprünglich vorhandenen Epidermisleisten durchziehen das Ganze und lassen an manchen Stellen noch den Zusammenhang mit dem eben beschriebenen Blasenboden erkennen. Nur am elastischen Gewebe läßt sich die Epidermis-Cutisgrenze feststellen und zwar durch den lediglich ödematös exsudativen, aber nicht einschmelzenden Entzündungsprozeß. Durch diesen ist nämlich das Bindegewebe kaum in Mitleidenschaft gezogen. Daher sieht man an mit Weigert gefärbten Präparaten einen blavioletten Bindegewebsstrang in einer an die Kontur des Papillarkörpers erinnernden Form den Blasenboden bilden, nach oben und unten von ausgedehnten Zellansammlungen begrenzt; nach oben dem Blaseninhalt entsprechend ausgelaugte, degenerierende Basalzellen und Stachelzellen neben Rundzellen und vor allem Leukocyten, zur Cutis hin die mächtig ausgebildeten Infiltrate. Diese sind jedoch nur in dem direkt unter den Blasen gelegenen Teile der Cutis entwickelt und auf die oberste Cutisschicht beschränkt.

Die Gefäße selbst sind, soweit ihr Lumen in diesen Infiltraten erkennbar ist, nicht wesentlich erweitert. Sie werden in ihrer Breitenausdehnung von den perivaskulären Infiltraten erheblich übertroffen. Vielfach ist ihr Lumen mit Leukocyten völlig ausgefüllt, so daß man veranlaßt ist, an thrombotische Prozesse zu denken. Soweit man aus der Struktur der Gefäßwand schließen kann, sind sowohl Capillaren wie auch Venen und Arterien an dem Prozeß beteiligt. Neben Rundzellen und erheblich weniger Leukocyten bilden — vor allem in den tieferen Schichten — die Gefäßwandzellen die perivaskulären Infiltrate.

Kurz zusammengefaßt handelt es sich in diesem Falle um ein als Erythema papulatum, als Bläschen und als Herpes iris aufgetretenes Erythema exs. multif., dem histologisch ein ausgedehntes Ödem in Epidermis, Papillarkörper und oberer Cutis mit perivaskulärer Zellinfiltration entspricht.

Zusammenfassende Übersicht.

Wie schon eingangs betont, wurden die drei vorstehend eingehend beschriebenen Fälle von Erythema exsudativum multiforme in der Absicht ausgesucht, daß sie sowohl in klinischer als auch pathologisch-anatomischer Beziehung eine möglichst lückenlose Übersicht über die Entwicklung der in Frage kommenden Dermatoze geben mußten. Es

kann hier nicht meine Aufgabe sein, eine zusammenfassende Darstellung der Klinik des Erythema exs. mult. zu geben. Diesbezüglich sei auf die Lehrbücher der Dermatologie hingewiesen, wo an mehr oder weniger umfangreichen Schilderungen kein Mangel herrscht. Mir kommt es an dieser Stelle vornehmlich darauf an, die während der einzelnen Entwicklungsstadien der Dermatoze im histologischen Bilde sichtbaren Gewebsveränderungen zunächst in ihren Beziehungen zueinander zu besprechen, um im Anschluß daran und unter Rückschuß auf die im ersten Teile dieser Arbeit niedergelegten Erfahrungen bei Dermatosen bekannter Ätiologie, den Versuch einer Klärung dieser Frage und der Pathogenese des Erythema exs. multif. zu machen.

Bei frühzeitiger Beobachtung wird von allen Untersuchern als Primärefflorescenz das sogenannte Erythema papulatum angegeben, welches auch in den von mir mitgeteilten Fällen als erythemato-papulöses, linsen- bis pfennigstückgroßes Exanthem mit wallartig erhabenem Rande stets den Beginn der Hautveränderungen einzuleiten pflegte. Mikroskopisch fand sich in diesem Stadium in der Epidermis ein intra- und intercelluläres Ödem in Stachelschicht und Stratum basale. Im übrigen zeigte die Epidermis in diesem frühen Stadium keinerlei Veränderungen, die auf stärkere Gewebsalterationen hinwiesen, auch eine Einwanderung von Leukocyten wurde nahezu völlig vermißt. Im Papillarkörper und in der Cutis fand sich ebenfalls ein Ödem geringeren Grades mit Auseinanderdrängung der elastischen und kollagenen Fasern; ferner erschienen an einzelnen Stellen die Capillaren und Venen stärker erweitert und manchmal strotzend mit Blut gefüllt. Die geringgradigen Gewebsveränderungen in der Cutis beschränken sich im übrigen lediglich auf die Gefäßwände und ihre allernächste Umgebung. Hier finden sich an vereinzelt Stellen perivaskuläre Zellanhäufungen, die parallel den Gefäßzügen verlaufen. Im übrigen zeigen sowohl Papillarkörper wie Cutis trotz der starken und weit in die Epidermis hineinreichenden Schädigung, die sich im Auftreten des Ödems äußert, keinerlei Gewebsalterationen, ein Umstand, auf den bei der Erörterung der Pathogenese noch ausführlich zurückzukommen ist.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten im Zentrum der erythemato-papulösen Herde kleinste Bläschenbildungen auf, die sehr schnell an Ausdehnung zuzunehmen pflegen. Im histologischen Bilde läßt sich feststellen, daß diese Blasenbildung der unmittelbaren Weiterentwicklung des im erythemato-papulösen Stadiums aufgetretenen inter- und intracellulären Ödems ihre Entwicklung verdankt. Charakteristisch für dieses Stadium ist das Auftreten intradermaler Blasen, die vorzüglich im Stratum spinosum und basale liegen, während im Stratum germinativum vorwiegend ein intracelluläres Ödem auftritt, welches hier zu richtiger Vakuolenbildung in den einzelnen Zellen führt.

Im Bereich dieser Blasenbildung ist die Epidermis im ganzen abgeflacht, die Retezapfen sind teils verstrichen, teils zu kurzen stumpfen Leisten umgeformt, entsprechend dem starken Ödem des Papillarkörpers, dessen einzelne Papillen in breite ausgedehnte Gebilde umgewandelt sind.

Die Veränderungen in Papillarkörper und oberster Cutis beschränken sich im übrigen lediglich auf die Gefäße und deren nächste Umgebung und imponieren in erster Linie als starke Erweiterung der Capillaren und perivaskuläre Zellinfiltration. Die Capillarendothelien sind nicht oder kaum geschwollen. Das Lumen der Gefäße ist mit zahlreichen Erythrocyten und wenigen Leukocyten angefüllt, an manchen Stellen direkt verstopft, so daß man an thrombenähnliche Bildungen erinnert wird.

Die perivaskuläre Zellinfiltration tritt im Papillarkörper in diesem Stadium hinter der Gefäßerweiterung an Bedeutung erheblich zurück. Das Infiltrat besteht aus Rundzellen und wenigen Leukocyten. Stärker entwickelt sind die Infiltrate dagegen in den obersten Schichten der Cutis, während im Papillarkörper die Gefäßerweiterung im Vordergrund steht. Subcutis und Anhangsorgane sind an den Veränderungen unbeteiligt, ein Befund, der mit den Beobachtungen anderer Autoren übereinstimmt und hier eine besondere Erwähnung deshalb verdient, weil damit eine Beziehung der Veränderungen zu diesen Anhangsgebilden von vornherein aus der Erörterung ausscheiden kann.

Untersucht man spätere Stadien des Prozesses, so treten allmählich stärkere leukocytär-exsudative Vorgänge in den Vordergrund, während destruierende Veränderungen auch jetzt völlig vermißt werden. Der Blaseninhalt ist mit Leukocyten stärker durchsetzt, die perivaskulären Infiltrate haben an Ausdehnung gewonnen. Ein grundsätzlicher Unterschied besteht jedoch im übrigen zwischen diesen Zuständen und den vorher geschilderten nicht, die Veränderungen erscheinen wohl quantitativ, jedoch von den eben genannten Abweichungen abgesehen, nicht qualitativ fortgeschritten.

Ich selbst hatte keine Gelegenheit, Formen des sogenannten Herpes iris zu untersuchen; soweit ich jedoch aus den in der Literatur niedergelegten Befunden — ich erwähne hier die für das Gesamtgebiet grundlegenden Anschauungen von Hebra-Kaposi (l. c.), von Unna (l. c.), Jadassohn (l. c.), Veiel⁹⁰) — entnehmen konnte, ist aus diesen Veränderungen für das Verständnis des Prozesses Wesentliches nicht zu gewinnen. Ich möchte nur kurz darauf hinweisen, daß Unna das perlmutterartig glänzende weißgraue Kolorit, welches die Randpartie hierbei häufig zeigt, nicht als durch eine leichte Blasenerhebung, sondern ein sehr starkes Ödem der untersten Stachelschicht erzeugt fand. Ein derartig hochgradiges Ödem der basalen Stachelzellen mit einem solchen des Papillarkörpers in direktem Kontakt müsse einen starken

weißlichen Reflex erzeugen und den Blutgehalt der Haut sehr wirksam abblenden.

Erwähnt sei noch, daß er beim Vergleiche ganz kleiner punktförmiger und etwas größerer Papeln, an denen man schon einen bläulichweißen Rand unterscheiden konnte, feststellte, daß als erstes Symptom des beginnenden pathologischen Prozesses die Papillarschwellung auf-trete, und daß Acanthose und Leukocytenemigration sich erst dann einstellen, wenn das maximale Ödem der Papillen schon wieder nachgelassen hat. Ich habe diese, mit meinem eigenen Befund übereinstimmenden Angaben — ich möchte nur noch betonen, daß sich dieses Ödem auch von vornherein auf die untersten Epidermiszellen ausdehnt — deshalb hier aufgeführt, weil sie mir für das Verständnis der Pathogenese von besonderem Wert erscheinen.

Die Pathogenese.

Vor Erörterung der Pathogenese möchte ich zunächst auf die entsprechenden Ergebnisse bei den streptogenen metastatischen Dermatosen zurückgreifen, die mir für manche der bisher noch unverständlichen Vorgänge beim Zustandekommen des Erythema exs. multif. Aufklärung versprechen. In dem in Betracht kommenden Abschnitt meiner Arbeit habe ich ausgeführt, daß bei den durch Streptokokken bedingten Hautmetastasen anfangs weniger die lokale Bakterienansiedlung als vielmehr die an die toxischen Eigenschaften des Erregers gebundene Einwirkung auf das Hautgewebe an erster Stelle steht. Durch diese Toxine kommt es zu erythemato-papulösen, zu bläschen- und blasenartigen Bildungen auf der Haut, vielfach ohne daß zunächst eine unmittelbare Beteiligung der Streptokokken an dem Prozeß nachgewiesen werden kann. Es steht vielmehr fest, daß lediglich die Toxine der Erreger auf weite Strecken in das Hautgewebe vordringen und auch in der Oberhaut ihre deletäre Wirkung entfalten.

Die Bläschenbildung entpuppt sich histologisch als typische Degenerationerscheinung des Epithels im Sinné eines intercellulären und intracellulären Ödems der Stachelschicht mit gleichzeitiger retikulärer und ballonierender Degeneration. In den ersten Stadien dieser Umwandlung sind die Kokken in den Bläschen noch nicht nachzuweisen, sie finden sich lediglich in den Gefäßen, der darunterliegenden Papille, und ihre Wirkung muß lediglich als durch ihre Toxine ausgelöst betrachtet werden. Erst im weiteren Verlauf der Dermato-se wandern die Erreger aus den Gefäßen zunächst in das perivaskuläre Gewebe und schließlich durch die Reste der Stachelschicht hinauf in die degenerierte und blasig umgewandelte Epidermis. Gleichzeitig kommt es zu den durch die Erreger und ihre Toxine bedingten Gefäßwandschädigungen, die zu den ausgedehnten Hämorrhagien führen.

Vergleicht man die beim Erythema exs. mult. festgestellten Veränderungen mit den eben angeführten, so fällt die weitgehende Übereinstimmung der Befunde auf. Bei beiden sind die ersten Stadien der Erkrankung, weit ab von dem primären Sitz der die Gewebsschädigung auslösenden Ursache, in der Epidermis gelegen. Bei beiden Erkrankungsformen treten eigentliche entzündliche Gewebsveränderungen an der Haut völlig zurück gegenüber rein toxisch bedingten Reizzuständen.

Versucht man unter Berücksichtigung des vorstehend Ausgeführten sich eine Vorstellung von dem Zustandekommen des Erythema exs. mult. zu machen, so wird man zwingend darauf hingewiesen, in Parallele zu dem Auftreten der Streptokokken in den Gefäßen bei streptogenen metastatischen Dermatosen das wenn auch nur zeitweilige Vorhandensein einer Noxe irgendwelcher Art in den Gefäßen des Papillarkörpers und der oberen Cutis beim Eryth. exs. mult. anzunehmen. Man darf sogar noch weiter gehen und sagen, daß es zunächst rein toxische Wirkungen dieser Noxe sein müssen, die zu den klinisch als erythemato-papulöses Exanthem, als Blasenbildungen bekannten Veränderungen führen. Histologisch entspricht diesen Gebilden ein weitab von dem primären Sitz der Erkrankungsursache gelegenes intra- und intercelluläres Ödem der Stachelschicht und des Papillarkörpers. Dazu kommt im weiteren Verlauf der Erkrankung eine geringgradige Leukocytenwanderung und perivaskuläre Infiltration. Alles in allem Veränderungen, wie sie dem ersten Stadium der streptogenen metastatischen Dermatose entsprechen.

Eine weitgehende Übereinstimmung im pathologisch-histologischen Geschehen hat sich demnach für die streptogene metastatische Dermatose und das Erythema exs. mult. feststellen lassen; es läge sogar nahe, als Erreger des Erythema exsudativum einen lediglich in seiner Virulenz herabgesetzten Streptokokkus oder ein diesem in seiner Wirkung zum mindesten sehr nahestehendes Bacterium zu suchen, eine Vermutung, der ich jedoch vor Abschluß weiterer bakteriologischer Untersuchung zunächst nur unter allem Vorbehalt Raum geben möchte.

II. Erythema nodosum.

Nach Aufdeckung derartiger, für das pathologische Geschehen wichtiger Beziehungen zwischen der streptogenen metastatischen Dermatose einerseits und dem Erythema exs. mult. andererseits wird man mit vermehrtem Eifer an die Beantwortung der gleichen Fragestellung für das Erythema nodosum herangehen. Für meine Untersuchungen habe ich wiederum 3 besonders charakteristische Fälle ausgelesen.

Zur Kasuistik.

Fall 1. M. E. (Nr. 775/19.)

23jährige Näherin, die vor etwa 3 Wochen mit allgemeiner Mattigkeit, Übelkeit, Kopfweh und Fieber erkrankte, das einige Tage anhielt. Während dieser Zeit klagte die Patientin über rheumatische Beschwerden in den Armen und Beinen, die besonders stark an den Gelenken aufgetreten seien. Der Arzt habe gemeint, es liege der Anfang eines Gelenkrheumatismus vor und habe ihr Bettruhe, Einpackungen um die schmerzenden Gelenke und Aspirin zum Schwitzen verordnet. Nach einigen Tagen habe das Allgemeinbefinden sich gebessert, aber es seien an der Vorderfläche der Unterschenkel und über den Fußrücken mehrere rote Flecken und Knoten aufgetreten, die auf Druck Schmerzen gemacht hätten. Das Fieber habe dann nachgelassen, und sie habe sich etwas erholt. Vor 8 Tagen seien unter Übelbefinden und Hitzegefühl über Nacht wieder einzelne Knoten aufgetreten. Da die Knoten an den Beinen nicht zurückgegangen seien, suche sie die Klinik auf.

Andere Krankheiten habe sie nicht durchgemacht, außer als Kind Masern und Diphtherie. Die Eltern und mehrere Geschwister seien gesund, auch nie mit derartigen Leiden behaftet gewesen.

Aufnahmebefund: Kräftiges Mädchen in gutem Ernährungszustand mit pastösem Gesichtsausdruck. Fettpolster reichlich entwickelt, Haut auffallend blaß. Im Gesicht alte Acnenarben und vereinzelte Acneknötchen, desgleichen auf dem Rücken zwischen den Schulterblättern.

Die inneren Organe, insbesondere Herz und Lungen, bieten nichts Krankhaftes, Leber und Milz erscheinen nicht vergrößert. Nervensystem o. B.

Urin frei von Eiweiß und Zucker, keine Formelemente, spez. Gew. 1013. Eine Blutuntersuchung ergibt 5800 Leukocyten, 25% Lymphocyten, 73% polymucleäre Leukocyten, 2% Übergangsformen, keine Eosinophilen.

Hautbefund: Die Unterschenkel beider Beine zeigen die für das Erythema nodosum charakteristischen Veränderungen in Gestalt von Knoten und Knötchen. Diese finden sich über beiden Fußrücken in geringer Zahl (2 — 3) und über den Streckseiten der Unterschenkel, hier in größerer Menge (6 — 7). Ihre Größe schwankt zwischen Erbsen- bis Haselnußgröße. Sie sind z. T. in das Haut- bzw. Unterhautgewebe eingelagert, z. T. wölben sie die überdeckende Hautschicht mehr oder minder stark vor. Die Farbe der Efflorescenzen wechselt vom tiefen Gelbrot zum Blaurot und zu einem namentlich im Zentrum lividen Farbenton. Sie sind von teigig fester Konsistenz, auf Druck leicht schmerzhaft und zeigen dann an einzelnen Herden Dellenbildung nach Art eines umschriebenen Ödems. Die einzelnen Knoten stehen isoliert, Zusammenfließen zu mehreren läßt sich nicht feststellen.

Blasen- und Bläschenbildung ist nicht zu beobachten, ebenso fehlen Anzeichen von eitrigem Einschmelzung oder von Zerfall der Efflorescenzen. An einzelnen größeren Knoten lassen sich bereits deutliche Rückbildungserscheinungen feststellen. Die Farbe hat hier einen bläulichen Ton angenommen, besonders im Zentrum, an der Peripherie ist eine etwas heller rote Farbe festzustellen, andere wieder machen direkt den Eindruck einer einige Tage zurückliegenden Gewebsquetschung mit Verfärbung nach Art eines in Resorption befindlichen Blutergusses.

Eine bakteriologische Blutuntersuchung durch Aspiration des Efflorescenzeninhalts hatte kein Ergebnis. Von einer Blutentnahme aus der Armvene wurde wegen des so weit zurückliegenden Zeitpunktes des Auftretens der letzten Efflorescenzen abgesehen. Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein kleines Knötchen vom rechten Unterschenkel extirpiert.

Histologischer Befund: Die Epidermis zeigt keine Veränderungen, insbesondere wird kein intra- oder intercelluläres Ödem völlig vermißt. Leuko-

cyten zeigen sich nur ganz vereinzelt in der Nähe der Haarfollikel. Im übrigen fehlen sowohl in der Epidermis wie im Papillarkörper jegliche Anzeichen eines entzündlichen Geschehens. Auch in der Cutis beschränken sich die Veränderungen lediglich auf die Gefäße und deren nächste Umgebung. Die Gefäße sind z. T. erheblich erweitert und prall mit Erythrocyten gefüllt, dazwischen treten Leukocyten auf. Viel stärker als die Volumvergrößerung ist jedoch die perivascularäre Infiltration der Gefäßwände. In Gestalt dichter ausgedehnter Zellmäntel begleiten diese die Gefäße der Cutisschichten und imponieren auf Serienschnitten als ein dicke Balken bildendes Netzwerk.

Der Papillarkörper und die oberste Cutisschicht sind an diesem Prozeß unbeteiligt, er beschränkt sich in der Hauptsache auf die unteren Cutislagen, hat aber hier eine außerordentliche Ausdehnung erreicht. Soweit sich in dem Konvolut von Zellmassen feststellen läßt, sind an dem Aufbau der Infiltrate neben mononucleären und polymorphkernigen Leukocyten auch die fixen Bindegewebszellen beteiligt, während Mastzellen nur ganz vereinzelt auftreten. Soweit feststellbar, reichen diese Veränderungen bis tief in die Subcutis hinein. Vereinzelt läßt sich auch in den Arterien Schwellung der Capillarendothelien feststellen, eine Erscheinung, die jedoch im großen ganzen nicht sehr ausgeprägt ist.

In den Infiltraten ist das elastische Fasergewebe geschwunden und auch das kollagene Gewebe läßt sich nicht mehr nachweisen.

Zusammenfassend handelt es sich um einen klinisch sowohl wie auch im histologischen Bilde charakteristischen Fall von Erythema nodosum. Die am Krankbett als blaurote Knoten und Knötchen imponierenden Hautveränderungen stellten sich histologisch als ein Ödem der Cutis dar mit ausgedehnter perivascularärer Infiltration der Gefäßwände dieses Bezirkes. Diese Gewebsveränderungen halten sich eng an den Verlauf der Gefäße, während die Cutis im übrigen ebenso wie Papillarkörper und Epidermis völlig frei von irgendwelchen entzündlichen Veränderungen ist: eine Feststellung, die für das pathologische Geschehen von großer Bedeutung ist.

Fall 2. F. A. (Nr. 823/19.)

Aus der Vorgeschichte: 36 jährige Bahnarbeitersfrau, seit 12 Jahren verheiratet. Mann und zwei Kinder gesund. Wochenbett normal verlaufen. Angeblich früher nie krank gewesen. Familienanamnese o. B.

Vor einem halben Jahre klagte Patientin über starke Schmerzen in den Gliedern die sie als Rheumatismus deutete. Gleichzeitig traten kleine rote Knötchen an beiden Unterschenkeln auf. Die Knötchen waren sehr stark schmerzhaft und wurden mit essigsaurer-Tonerde-Umschlägen behandelt. Innerhalb 8 Tagen war die Erkrankung abgeheilt.

Vor einer Woche erkrankte die Frau mit Mandelgeschwüren. Auch dieses Mal traten, jedoch ohne daß rheumatische Beschwerden aufgetreten wären, die Knoten von neuem auf.

Aufnahmebefund: Mittelgroße Frau in mittlerem Ernährungszustand. Innere Organe o. B., Milz und Leber nicht geschwollen. Nervensystem o. B. Urin frei von Eiweiß und Zucker, keine Formelemente. Temperatur normal. Puls 72 Schläge in der Minute. Eine Blutuntersuchung ergibt keine pathologische Veränderung der zelligen Bestandteile.

Die bakteriologische Untersuchung des Armvenenblutes, sowie des Effloreszenzeninhaltes blieb ohne Ergebnis.

Hautbefund: Auf beiden Unterschenkeln unterhalb der Knie befinden sich 6—8 nahezu kirschgroße isoliert stehende Knoten von blauroter Farbe, sie sind auf Druck etwas schmerzhaft, ragen z. T. über das Hautniveau hervor, zum größten Teil aber sind sie in dasselbe eingelagert. Die untere Hälfte des Unter-

schenkels, sowie der Fußrücken sind frei von Veränderungen. An den Knoten ist Blasenbildung oder Zerfall nicht festzustellen. Ein Knoten wird excidiert.

Histologischer Befund: Die Epidermis erscheint im ganzen nicht verändert, im besonderen fehlt jedes Anzeichen einer ödematösen Schwellung im Sinne eines inter- oder intracellulären Ödems. Eine Veränderung läßt sich nur insoweit feststellen, als unmittelbar über den Infiltraten der Cutis die Zellagen zusammengepreßt erscheinen. Zellproliferationsvorgänge und Leukocyteinwanderung sind nicht festzustellen.

Im Papillarkörper und Cutis zeigt sich ein außerordentlich starker Zellmantel um die Gefäße. In der nächsten Umgebung dieser perivaskulären Infiltrate erscheinen die zelligen Bestandteile des Bindegewebes gegenüber der Norm etwas vermehrt; immerhin hält sich diese Zellproliferation in mäßigen Grenzen. Die Gefäße zusammen mit den sie begleitenden Infiltraten bilden ebenso wie im vorhergehenden Falle ein grobes Netzwerk. Die Infiltrate sind zusammengesetzt aus mononucleären und polymorphkernigen Leukocyten, aus gewucherten fixen Bindegewebszellen, während Mastzellen nur sehr wenig vorhanden sind.

Fall 3. St. F. (Nr. 966/19.)

Aus der Vorgeschichte: 13jähriges Arbeiterkind, das gesunde Eltern und 5 gesunde Geschwister hat. In der Jugend Masern, Scharlach, Diphtherie. Sonst stets gesund gewesen bis Winter 1917. Damals traten zahlreiche rote Knoten an beiden Beinen auf, die von selbst in wenigen Wochen wieder zurückgegangen sein sollen. Dann war das Kind ein Jahr lang völlig beschwerdefrei. Im Winter 1918 traten die Beschwerden von neuem auf und machten Krankenhausbehandlung notwendig, die 1 Monat dauerte. Unter Bettruhe und Umschlägen ging die Erkrankung damals zurück.

Mitte April 1919 trat der Ausschlag wieder in die Erscheinung, diesmal auch an den Armen. Gleichzeitig bestanden stark ziehende Schmerzen in den Armen und Beinen, so daß das Kind getragen werden mußte. Allmählich ließen die Schmerzen wieder nach, und die Kranke erholte sich. Da die Knoten aber nun schon seit längerer Zeit bestehen, ohne daß sie Neigung zur Rückbildung zeigen, sucht die Mutter mit dem Kinde die Klinik auf.

Aufnahmebefund: Unterentwickeltes, grazil gebautes Mädchen, mit schwacher Muskulatur und mäßigem Fettpolster. Die Haut- und Schleimhäute blaß, die inneren Organe ohne krankhaften Befund, an Leber und Milz keine Vergrößerung festzustellen.

Urin ohne krankhafte Veränderung, desgleichen eine Blutuntersuchung auf zellige Bestandteile. Das Nervensystem ist in Ordnung.

Von einer bakteriologischen Untersuchung des Blutes wird Abstand genommen, da die akute Erkrankung schon länger zurückliegt.

Hautbefund: An beiden Unterarmen auf der Streckseite finden sich je 4—5 etwa kirschkerngroße Knötchen von blauroter Farbe, die z. T. die Haut vorwölben. Ein Schmerzgefühl wird durch Druck nicht ausgelöst. Die Knoten und ihre Umgebung sind teigig geschwollen.

An beiden Unterschenkeln fühlt man im unteren Drittel mehrere erbsen- bis kirschgroße Knoten, die auf Druck schmerzhaft sind. Sie sind von blauroter Farbe und überragen das Hautniveau nur wenig. Die Umgebung ist nicht verändert, die übrige Haut und die Schleimhäute sind frei von Veränderungen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wird ein Gewebstückchen vom linken Unterschenkel in Lokalanästhesie exstirpiert.

Histologischer Befund: Die Epidermis ist nicht verändert, lediglich an einzelnen Stellen sind die Zellagen etwas komprimiert und es zeigt sich hier eine stärkere Hornschichtbildung, die zum Teil nur locker der Unterlage aufsitzt.

Papillarkörper und obere Cutisschichten sind im Vergleich zu den Präparaten der vorhergehenden Fälle außerordentlich reich an fixen Bindegewebszellen, was wohl durch das jugendliche Alter der Kranken bedingt ist. Im übrigen zeigen die Gefäße dieselben Veränderungen wie in den früheren Fällen: Erweiterung und perivaskuläre Zellinfiltration. Dagegen fehlen in dem Gewebe die Leukozyten völlig, während sie sich an dem Aufbau der Infiltrate im gleichen Verhältnis wie die Rundzellen und die gewucherten Zellen der Adventitia beteiligen. Die übrigen Veränderungen entsprechen völlig den bei den vorhergehenden Fällen geschilderten.

Zusammenfassende Übersicht.

Von einer epikritischen Betrachtung jedes einzelnen Falles habe ich, um Wiederholungen zu vermeiden, Abstand genommen, zumal die Veränderungen klinisch und histologisch so weitgehend übereinstimmen, daß in der Zusammenfassung alle Punkte berücksichtigt werden können. Die drei vorstehend eingehend wiedergegebenen Fälle gestatten eine Verwertung im Sinne der zeitlichen Veränderungen bei der Entstehung der Dermatose nicht in dem Maße, wie dies beim Erythema exs. mult. der Fall gewesen ist. Die Ursache liegt einerseits in dem verspäteten Zugang der Kranken in meine Beobachtung, zum andern aber auch in dem Umstande, daß es mir in der Klinik nicht möglich war, die ganze Entwicklung der Veränderungen von Anbeginn an zu verfolgen, wie dies im Fall 3 der vorhergehenden Krankheitsgruppe erfreulicherweise gelungen war. Die Kenntnis dieser primären Veränderungen ist jedoch im vorliegenden Falle nicht von so ausschlaggebender Bedeutung wie beim Eryth. exs. mult. Dort mußte auch auf eine genaue Kenntnis des frühzeitigen Auftretens von Veränderungen in einem Hautgebiet Wert gelegt werden, das von dem supponierten primären Angriffsort der Noxe ziemlich weit entfernt war, um auf diesem Wege die Pathogenese kennenzulernen und damit ihr Verhältnis zur streptogen-metastatischen Dermatose möglichst einleuchtend zu gestalten. Hier liegen jedoch — abgesehen von meiner eigenen Beobachtungsreihe — bereits eindeutige Angaben vor, die für die zusammenfassende Darstellung der histologischen Veränderungen beim Erythema nodosum von unterstützendem Werte sind. Als das für die vergleichende Betrachtung der in Frage stehenden Dermatose ausschlaggebende Resultat möchte ich die Tatsache anführen, daß von allen Autoren auf die Veränderungen an und in nächster Nähe der Gefäße das meiste Gewicht gelegt wird.

Unter kritischer Verwertung der vielen in der Literatur niedergelegten und unter Berücksichtigung meiner eigenen Befunde, möchte ich die histologischen Veränderungen beim Erythema nodosum dahin zusammenfassen, daß das gesamte Gefäßnetz des Papillarkörpers, und vor allem der Cutis mehr oder weniger stark erweitert und von einem Zylinder dichtgedrängter Zellen umgeben ist. Diese Zellmäntel bestehen

z. T. aus fixen Bindegewebszellen, z. T. aus Lymphocyten und polynucleären Lenkocyten, sowie gewucherten Adventitiazellen. Plasmazellen fehlen in diesen Infiltraten vollständig.

Über diesen perivascularären Zellmantel hinaus ist die Cutis kaum verändert, abgesehen von einem Ödem, das sich von den stark erweiterten Gewebsspalten in der Umgebung der Gefäße in die Lymphspalten der Cutis hinein erstreckt und in seiner Gesamtentwicklung die Knotenbildung in der Haut bedingt. Im übrigen ist die Cutis kaum zellreicher als gewöhnlich, und wo eine Vermehrung der Zellen vorhanden, handelt es sich lediglich um fixe Bindegewebszellen, während Leukocyten in der Cutis sowohl als auch im Papillarkörper und der Epidermis fast völlig fehlen.

Die Pathogenese.

Versucht man sich auf Grund der histologischen Veränderungen eine Vorstellung von der Pathogenese des Erythema nodosum zu machen, so wird man immer und immer wieder auf die Gefäße als die Träger der auslösenden Ursache hingewiesen. Die auf diesem Wege in die Haut eindringende Schädigung — ob ein belebter Erreger oder nicht, möchte ich an dieser Stelle unerörtert lassen — gelangt in ihrer Wirkung nicht über die nächste Umgebung der Hautgefäße hinaus. Hier kommt es zu entzündlicher Gewebsreaktion im Sinne perivascularärer Infiltration und Cutisödem unter gleichzeitigem Schwund der elastischen Fasern; ein Vorgang, der sich ungezwungen als lokale, umschriebene, auf die Gefäße der Cutis und ihre allernächste Umgebung beschränkte Entzündung charakterisieren läßt, da im übrigen die ganze Hautdecke keine grundsätzlich wichtigen Veränderungen aufweist.

Diese eng an die Gefäße gebundenen Vorgänge scheinen mir eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Befunden aufzuweisen, wie ich sie im ersten Teil meiner Arbeit als charakteristisch für den Beginn der staphylogenen metastatischen Dermatoze feststellen konnte. Zur eingehenden Begründung dieser Annahme möchte ich die dort niedergelegten Befunde kurz wiederholen.

Als initiales Symptom lernten wir ausgedehnte flüchtige Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung kennen, die teils diffus, teils circumscrip't auftreten und später vielfach in hämorrhagische Veränderungen übergehen. Neben diesen mehr oberflächlichen Formen kommen auch tiefe in der Cutis und Subcutis gelegene Infiltrate vor, die klinisch als mehr oder weniger große, harte Knoten oder Knötchen erscheinen, in ihrem Zentrum aber stets eitrig oder hämorrhagisch-eitrig einschmelzen zeigen.

Diese klinisch als Erythema mit oder ohne Quaddelbildung oder als papulöse Efflorescenzen auftretenden Hautmetastasen entpuppen sich

histologisch als mehr oder minder ausgedehnte perivasculäre Infiltrate mit Gefäßerweiterung und Ödem von Papillarkörper und Cutis. Auf die Anführung der sich weiterhin entwickelnden Veränderungen kann ich hier verzichten, da für die vergleichende Untersuchung in dem hier vorliegenden Sinne naturgemäß nur diese initialen Veränderungen in Betracht kommen können. Beide Dermatosen sind in diesem Stadium durch erythemato-papulöse Efflorescenzen verschiedener Größe charakterisiert, die auch, allerdings in wechselnder Intensität, hämorrhagische Umwandlungen zeigen können (wenn auch in den von mir selbst untersuchten Fällen von Erythema nodosum mikroskopisch für diese kein Anhalt war, so geht es doch aus den in der Literatur niedergelegten Fällen hervor). Im mikroskopischen Bilde ergibt das Erythema nodosum, wie wir oben gesehen haben, lediglich und allein ein das Gefäßnetz des Papillarkörpers und der Cutis umspinnendes Infiltrat dichtgedrängter Zellen neben einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Ödem. Bei der staphylogenen metastatischen Dermatoze handelt es sich um „mehr oder minder ausgedehnte perivasculäre Infiltrate mit Gefäßerweiterung und Ödem von Papillarkörper und Cutis“.

Abschließend handelt es sich bei beiden Dermatosen um Veränderungen, die sich mutatis mutandis auf einen Nenner bringen lassen mittels des eingangs der zusammenfassenden Übersicht über die staphylogenen metastatischen Dermatosen aufgestellten Satzes: „Bei den durch Staphylokokken (vielleicht den Staphylokokken nahestehende Noxen) hervorgerufenen Hautveränderungen bei der staphylogenen metastatischen Dermatoze (Erythema nodosum) spielen, sich hart an die Gefäße des Papillarkörpers und der Cutis haltende, exsudativ-celluläre Entzündungsprozesse eine Hauptrolle“.

C. Schlußbetrachtung.

Die staphylogenen und streptogenen metastatischen Dermatosen sind Hauterkrankungen, deren scharfe Trennung im klinischen Bilde nicht immer möglich ist. Dagegen gestattet die mikroskopische Untersuchung der Hautefflorescenzen im Einzelfalle ohne weitere Hilfsmittel bei jeder von ihnen bestimmte und nur für sie charakteristische Einzelheiten festzustellen, die in ihrem Gesamtbilde eine genaue klinische und bakteriologische Diagnose, des weiteren aber auch eine sichere Trennung von exogenen Infektionen gestatten.

Für die Klinik, die Pathogenese, und insbesondere für die Prognosenstellung ist die Kenntnis dieser Tatsache von großer Bedeutung.

Durch vergleichend pathologisch-histologische Betrachtung der Gewebs- und vor allem der Gefäßveränderungen bei den polymorphen exsudativen Erythemen — Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum — einerseits und den staphylogenen und streptogenen

metastatischen Dermatosen andererseits ist es gelungen, eine weitgehende Übereinstimmung im primären histologischen Aufbau und pathogenetischen Geschehen bei diesen Hauterkrankungen festzustellen.

Wenn auch nicht verkannt werden darf, daß in der Dermato-Pathologie identische Krankheitsbilder durch vollständig verschiedene Ursachen hervorgerufen werden können, so gestattet das vorliegende Untersuchungsergebnis doch, bestimmte ätiologische Schlüsse zu ziehen bei Dermatosen, deren infektiöse Natur heute von zahlreichen Forschern anerkannt wird.

Wenn die Verfolgung dieses Gedankenganges auch zeigt, daß der sichere Boden des rein Tatsächlichen verlassen und in das Hypothetische übergegangen wird, so drängt sich doch — namentlich für das Gebiet der staphylogenen metastatischen Dermato- und des Erythema nodosum — ein Vergleich geradezu auf mit einer Gruppe von Dermatosen, deren Ätiologie ebenfalls lange Zeit sehr umstritten war und erst in den letzten Jahren einigermaßen geklärt worden ist: den Hauttuberkulosen und den Tuberkuliden.

Im Jahre 1896 faßte Darier unter diesem Namen eine ganze Reihe von Dermatosen zusammen, die zwar in ihrem Verlauf, in ihrem klinischen und histologischen Aufbau stark voneinander abweichen, deren Beziehung zur Tuberkulose aber durch eine Reihe von Umständen sichergestellt schien. Als Hauptunterscheidungsmerkmal gegenüber den eigentlichen Hauttuberkulosen suchte man den hierhergehörigen Krankheitsformen eine gemeinsame Pathogenese zugrunde zu legen. In erster Linie dachte man daran — ich folge hier der ausgezeichneten Darstellung Lewandowskys⁵⁹⁾ — daß die Tuberkulide nicht durch Bacillen, sondern durch Tuberkulotoxine hervorgerufen seien, da man hierdurch die meisten negativen Tuberkelbacillen-Befunde, sowie die Ähnlichkeit dieser Läsionen — die weder die Hartnäckigkeit noch die Ausbreitungstendenz tuberkulöser Herde zeigten — mit Toxikodermien am ehesten erklären konnte. Gegenüber dieser besonders von Boeck, Hallopeau und Klingmüller vertretenen Toxinhypothese nahmen Jadassohn, Darier u. a. an, daß die Tuberkulide zwar durch Bacillen verursacht würden, aber meist durch abgeschwächte, tote oder zertrümmerte Exemplare, zumal es in einer kleinen Anzahl von Fällen gelungen war, Tuberkelbacillen mikroskopisch oder im Tierversuch nachzuweisen.

Diese zweite Hypothese ist in neuerer Zeit mit der Entwicklung der Immunitätslehre weiter ausgebaut worden, und es ist der Gedanke aufgetaucht, ob nicht ein Zusammenhang zwischen den Tuberkuliden und Immunitätsvorgängen in dem Sinne besteht, daß bei dem Untergang der Tuberkelbacillen in den meisten Läsionen der Abwehrreaktion des Organismus eine besondere Bedeutung zukomme. Da es ferner nicht gelingt, bei tuberkulosefreien Individuen Läsionen von der Art

der Tuberkulide zu erzeugen, dagegen leicht bei Tuberkulösen, so mußte man hier auch noch eine spezifische Überempfindlichkeit als notwendig zum Zustandekommen der Tuberkulide annehmen. Daher glaubt man heute, daß einzelne Bacillen für das Auftreten der Tuberkulidherde lokalisationsbestimmend sind, daß die Bacillen in spärlichen, aber intakten Exemplaren in den Kreislauf kommen, daß sie so in die Haut gelangen, dort den Antikörpern des Organismus verfallen und durch ihr diffundierendes, aufgeschlossenes Toxin jene Läsionen hervorbringen. Die Vernichtung der Bacillen in der Haut erklärt sich einmal daraus, daß die Haut ein besonders ungünstiger Nährboden für Tuberkelbacillen ist, und daß vielleicht auch eine besonders starke celluläre Immunität besteht, wie sie Br. Bloch bei der Trichophytie-Erkrankung nachgewiesen hat.

Kurz muß noch die Frage erörtert werden, warum die Tuberkulide relativ selten sind im Vergleich zu der Zahl innerer Tuberkulosen, da eine ähnliche Frage bereits bei den metastatischen Dermatosen aufgetaucht ist. Lewandowsky gibt dafür mehrere Gründe an. Zunächst denkt er an die oben angeführte, vollkommene oder antitoxische Immunität. Es kann sein, daß in besonders gutartigen Fällen zwar hin und wieder einzelne Bacillen durch den Blutstrom in die Haut verschleppt werden, daß sie hier lysiert werden und ihre toxische Substanz in die Umgebung abgeben, daß dieses aufgeschlossene Toxin aber sofort weiter abgebaut oder durch das im Organismus vorhandene Antitoxin gebunden wird. Weiterhin will Lewandowsky aber auch der individuellen Disposition und Empfindlichkeit der Haut gegenüber aufgeschlossenem Tuberkelbacillentoxin Rechnung getragen wissen.

In diesem Zusammenhang ist es nicht uninteressant, wie wiederholt betont sei, rein hypothetisch zu versuchen, die eben entwickelten Begriffe auf die polymorphen exsudativen Dermatosen zu übertragen. Vorher ist es jedoch erforderlich, auf die Gründe einzugehen, die einige Autoren veranlaßt haben, das Erythema nodosum zu den Tuberkuliden in Beziehung zu setzen.

Die Ansicht von einem Zusammenhang des Erythema nodosum mit der Tuberkulose ist schon ziemlich alt. Im Jahre 1872 erwähnt Uffelmann^{89a)} eine tuberkuloseverdächtige Form dieser Erkrankung und 1877 berichtet Öhme^{69a)} über denselben Gegenstand. Neuerdings hat Pollak^{74a)} 48 Fälle von Erythema nodosum bei Kindern von 1—13 Jahren zusammengestellt, die alle auf Pirquetsche Impfung positiv reagierten; demgegenüber sei daran erinnert, daß Moro^{66a)} 1908 bei 18 Fällen einmal trotz wiederholten Impfversuches ein negatives Resultat hatte. In einer 1913 wiederholten, auf 30 Fälle ausgedehnten Untersuchung hatte derselbe Autor 4 negative Ergebnisse, was ihm

genügte, um darzutun, daß die Angabe Pollaks, laut welcher alle Erythema-nodosum-Fälle als Tuberkulosen anzusehen seien, in dieser Form nicht richtig sein kann. Immerhin glaubt Moro an innige Zusammenhänge zwischen Erythema nodosum und Tuberkulose. Keinesfalls ist der Ausschlag aber ohne weiteres als Tuberkulid aufzufassen, ja sein Erscheinen ist nach seiner Ansicht nicht einmal unbedingt an das Bestehen einer tuberkulösen Allergie des Gewebes gebunden. Der Tuberkulose kommt nach Moros Meinung als „auslösendes Moment“ eine wesentlich größere Bedeutung zu als anderen Noxen, wobei jedoch das Vorliegen einer ganz bestimmten Konstitution noch notwendig ist. —

Beim Erwachsenen ist naturgemäß der Beweis der tuberkulösen Entstehung einer solchen Dermatoe noch schwieriger, wenn auch viele Einzelbeobachtungen (Literaturangaben s. Lewandowsky) die Koinzidenz des Erythema nodosum und der Tuberkulose besonders betonen. Demgegenüber imponiert das Erythema exsudativum multiforme in der Mehrzahl der Fälle allerdings als selbständiges Krankheitsbild, wenn auch ganz vereinzelt ein zeitlicher Zusammenhang mit Tuberkulose beobachtet und als von dieser bedingt aufgefaßt wurde.

Im ganzen scheint es Lewandowsky kaum zu bestreiten, daß der Tuberkelbacillus, wenn er hämatogen in der Haut wirksam wird, Erscheinungen zeitigen kann, die man früher unter dem einheitlichen Bilde des Erythema nodosum zusammenfaßte. Es ist aber nicht bewiesen — wie Lewandowsky sehr richtig anführt — daß dieser Symptomenkomplex nur der Tuberkulose seine Entstehung verdankt. Im Gegenteil erscheint es ihm recht wahrscheinlich, daß verschiedene Ursachen dasselbe klinische Bild hervorrufen können, ja, daß es noch eine akute Infektionskrankheit dieser Form gibt, deren spezifischer Erreger uns noch unbekannt ist.

An diese Vorstellung anknüpfend, liegt es nun nahe, gleichsam die oben für die Tuberkulide entwickelte Vorstellungsreihe rückwärts durchschreitend, zunächst an die Beobachtungen zu erinnern, wo bei Erythema nodosum bzw. Erythema exsudativum multiforme enge Beziehungen zu andersartigen belebten Krankheitskeimen bzw. deren Toxinen nachgewiesen werden konnten. Ohne im einzelnen die Ergebnisse der bereits in der Einleitung angeführten Autoren hier zu wiederholen, erinnere ich nur an Haushalter³⁵⁾, Luzzato⁶¹⁾, Legendre und Claisse^{57a)}, Finger²²⁾, Singer⁸¹⁾.

Für den Vergleich mit der Tuberkulose und den Tuberkuliden ist es wichtig, darauf hinzuweisen, daß bei den echt metastatischen Dermatosen Efflorescenzen bekanntgeworden sind, die in ihren initialen Erscheinungen sowohl klinisch wie histologisch eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Erythema exsudativum multiforme bzw. nodo-

sum zeigen. Erst im weiteren Verlauf der Dermatosen kommt es dann zu den abweichenden Veränderungen, die einmal bei der metastatischen Dermatose neben schwerster Allgemeinerkrankung zu ausgedehnten destruierenden Prozessen an der Hautdecke führen, bei den polymorphen Erythemen hingegen zu einem nur wenig ausgeprägten Krankheitsgefühl und zu in ihrer Morphe zwar imponierenden, in ihrem Verlauf aber harmlosen Hautaffektionen. Was bei den ersteren im Anschluß an eine infizierte Eingangspforte zu stärkster Überschwemmung des Organismus mit dem Krankheitserreger, zu den schwersten Allgemeinsymptomen und vielfach ausgedehntesten Hautveränderungen führt, kann sehr wohl — die heutige Anschauung über die Ätiologie der Tuberkulide im Vergleich zu der Tuberkulose mutatis mutandis auf die polymorphen Erytheme übertragen — bei entsprechend geringer Zahl der eingeschwemmten Erreger, bei entsprechender Abwehrfähigkeit des Organismus zu lokalisiert bleibenden und gutartigen Hautaffektionen bei wenig gestörtem Allgemeinbefinden führen. Es liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie bei den Tuberkulosen und Tuberkuliden, die ja deshalb in allererster Linie zueinander in Beziehung gebracht worden sind, weil sich in dem klinischen Krankheitsverlauf so viele Anklänge zwischen diesen beiden Dermatosen feststellen ließen. Im Hinblick hierauf sei des weiteren noch daran erinnert, wie häufig bei den polymorphen exsudativen Dermatosen die Tonsillen als Eingangspforte in Frage kommen, sowohl bei den metastatischen Dermatosen wie bei den polymorphen Erythemen; auch den sogenannten „Erkältungskrankheiten“, kryptogen-septischen Prozessen, kommt eine für beide Dermatosen gleich wichtige Bedeutung zu.

Die an früherer Stelle ausführlich geschilderten Ähnlichkeiten und Differenzen im klinischen Verlauf der Erkrankungen brauchen nicht mehr besonders angeführt zu werden, es sei hier nur daran erinnert.

Die weitgehende Parallele zwischen Tuberkulose und Tuberkuliden einerseits, zwischen metastatischen Dermatosen und den polymorphen Erythemen andererseits ist weiterhin dadurch gekennzeichnet, daß man bei diesen zur Klärung der Pathogenese versucht war, auf jene für die Tuberkulide zunächst gebildete Toxintheorie zurückzugreifen. Man fand in den meisten Fällen von Erythema exs. mult. bzw. nodosum im mikroskopischen Bilde keine Erreger mehr, obwohl vielfach der ganz unter den Erscheinungen einer akuten Infektionskrankheit verlaufende Krankheitsbeginn schon frühzeitig den Kliniker seine Untersuchungen in dieser Richtung fortsetzen ließ. Was erscheint da natürlicher, als daß man an im Organismus kreisende Toxine dachte, die auf eine allerdings noch nicht geklärte Weise zu den Veränderungen an der Hautdecke führten. Aber diese Auffassung konnte auf die Dauer hier

ebensowenig zufrieden stellen, wie dies dort für die Genese der Tuberkulide der Fall gewesen war.

Eindrucksvoller ist da schon die Vorstellung von im Blute kreisenden Erregern, die in die Hautgefäße gelangen und dort abgelagert, ihre ihnen eigentümliche Wirkung entfalten. Das Ausmaß ihrer Tätigkeit wird jedoch bestimmt einmal durch den mehr oder minder stark entwickelten Gehalt des Organismus an Antitoxinen, zum anderen durch die Zahl und Virulenz der Erreger und schließlich noch durch den höheren oder tieferen Grad der cellulären Immunität.

Die Annahme einer infektiösen Ätiologie der polymorphen Erytheme ist ja durchaus begründet, wenn auch für eine eng umschriebene Form eine angioneurotische Genese nicht wohl von der Hand zu weisen ist. Die große Mehrzahl der Autoren hat die letztere jedoch zugunsten der ersteren aufgegeben und darunter ist doch zu verstehen, daß zu einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung der Efflorescenzen der supponierte Erreger an dieser Stelle im Hautgewebe vorhanden sein muß, und dort seine deletäre Wirkung ausübt. Und wie wäre dann das Fehlen desselben in den Efflorescenzen bei der mikroskopischen Untersuchung anders zu erklären, als daß er dort zugrunde gegangen ist? Und was für die Tuberkulide von Lewandowsky angenommen worden ist, darf man doch wohl den polymorphen Erythemen ebenfalls zuerkennen, „da es doch große biologische Gesetze sind, die diese Vorgänge beherrschen“. Mit anderen Worten, wie Lewandowsky für die ersteren, dürfen wir für die letzteren annehmen, daß dort, wo Bacillen, statt sich zu entwickeln zugrunde gehen, eine Abwehrtätigkeit im Organismus vorhanden sein muß. Auf diese Weise läßt sich auch die schon von Lenhartz betonte Tatsache erklären, daß bei den staphylo- und streptomykotischen Allgemeininfektionen die Hauterscheinungen so relativ selten sind.

Hierher gehört auch die Fraenkelsche Beantwortung dieser Frage, der einmal die wechselnde Virulenz der Staphylokokken und ferner die verschiedene Empfindlichkeit der Haut zur Erklärung heranzieht. Zu der Parallele Staphyloomykose — Erythema nodosum, und Streptomykose — Erythema exsudativum multiforme führt eine andere Fraenkelsche Feststellung hinüber, nämlich, daß die streptogenen metastatischen Dermatosen bei weitem seltener angetroffen werden als die staphylogenen, obwohl durch Streptokokken verursachte Allgemeinerkrankungen an sich viel häufiger beobachtet werden als diese. Fraenkel meint, daß auf dem Blutwege in die Haut eingedrungene Streptokokken noch viel leichter unschädlich gemacht werden können, als Staphylokokken, oder anders ausgedrückt, daß die Disposition der Haut zu Erkrankungen durch vom Blute aus hineingelangte Streptokokken eine viel geringere ist, als wenn Staphylokokken eingeschwemmt werden.

Die mehrfach betonte Parallele der besprochenen Dermatosen läßt sich noch weiter entwickeln durch Vergleich der histologischen Veränderungen bei den metastatischen Dermatosen einerseits und den polymorphen Erythemen andererseits. Auf Einzelheiten will ich hier nicht mehr eingehen, da es sich lediglich um eine Wiederholung des bereits Gesagten handeln könnte. Nur kurz anführen möchte ich die charakteristischen Vergleichsmomente.

Die beim Erythema exsudativum multiforme festgestellten Veränderungen weisen mit denen der streptogen-metastatischen Dermatosen insoweit eine weitgehende Übereinstimmung auf, als bei beiden die ersten Stadien der Erkrankung weitab von dem primären Sitz der die Gewebsschädigung auslösenden Ursache, und zwar in der Epidermis gelegen sind. Während es hier durch Toxinwirkung zu ausgedehnten degenerativen Veränderungen kommt, treten eigentliche entzündliche Gewebszerstörungen an der Haut völlig zurück.

Versucht man sich auf Grund der histologischen Veränderungen eine Vorstellung von der Pathogenese des Erythema nodosum zu machen, so wird man immer und immer wieder auf die Gefäße als die Träger der auslösenden Ursache hingewiesen, der auf diesem Wege in die Haut eindringenden Schädigung, die in ihrer Wirkung nicht über die nächste Umgebung der Hautgefäße hinausgelangt. Hier kommt es zu entzündlicher Gewebsreaktion im Sinne perivascularer Infiltration und Cutisödem unter gleichzeitigem Schwund der elastischen Fasern: ein Vorgang, der sich ungezwungen als lokale umschriebene auf die Gefäße der Cutis und ihre nächste Umgebung beschränkte Entzündung charakterisieren läßt, da im übrigen die Hautdecke keine grundsätzlich wichtigen Veränderungen aufweist. Diese eng an die Gefäße gebundenen Vorgänge weisen eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Befunden auf, die als charakteristisch für den Beginn der staphylogenen metastatischen Dermatosen festgestellt wurden. Die dort klinisch als Erytheme mit oder ohne Quaddelbildung oder als papulöse Efflorescenzen aufgetretenen Hautmetastasen entpuppten sich histologisch als mehr oder minder ausgedehnte perivascularäre Infiltrate mit Gefäßerweiterung und Ödem von Papillarkörper und Cutis. —

Man muß sich wohl bewußt sein, daß zwischen den Tuberkelbacillen und den banalen Eitererregern gewaltige biologische Unterschiede bestehen und daher ist es notwendig, hier nochmals ausdrücklich zu betonen, daß sich die vorstehenden Erörterungen lediglich auf rein hypothetischer Grundlage bewegen, daß sie mehr Fragen stellen, als sie beantworten.

Aber wenn auch diese letzteren Ausführungen in ein Gebiet eindringen, das nicht mehr auf dem Boden des tatsächlich Nachweisbaren

liegt und vollkommen in die Hypothese hinüberführt, so sind die Fragestellungen, die sich daraus ergeben, doch geeignet, zu vertiefter und fruchtbarer Arbeit anzuregen.

Schlußsätze.

Die staphylog. metastat. Dermatosen charakterisieren sich als flüchtige Erytheme, Papeln, tiefere in der Cutis und Subcutis gelegene Infiltrate, die in ihrem Zentrum stets eine eitrige oder eitrig-hämorrhagische Einschmelzung zeigen. Demgegenüber finden sich bei den Streptomykosen erythematopapulöse, manchmal scarlatiniforme, dann bläschen- und blasenartige Veränderungen auf der Haut, die alsbald hämorrhagisch werden und schließlich ohne ausgedehntere entzündliche Veränderungen zur Nekrose führen, wenn nicht vorher der Tod eintritt.

Histologisch entspricht bei den Staphylomykosen den Pusteln, Papeln, Infiltraten ein ausgedehnter, eitriger bzw. hämorrhagisch-eitriger Entzündungsprozeß, der in naher räumlicher Beziehung zu den in den Gefäßen und dem Gewebe der Haut angesiedelten Staphylokokkenhaufen steht. Bei den Streptomykosen entpuppen sich die Hautveränderungen histologisch als eine zunächst rein toxische Fernwirkung der in außerordentlichen Mengen in den Capillaren und Blutgefäßen des Papillarkörpers und der Cutis gelegenen Erreger, ohne daß scheinbar eine Schädigung im Sinne exsudativ-zelliger Entzündung im Gewebe selbst nachweisbar wäre.

Vergleicht man die beim Erythema exs. mult. festgestellten Veränderungen mit den eben angeführten, so fällt die weitgehende Übereinstimmung der Befunde auf. Bei beiden sind die ersten Stadien der Erkrankung, weit ab von dem primären Sitz der die Gewebeschädigung auslösenden Ursache, in der Epidermis gelegen. Bei beiden Erkrankungsformen treten eigentliche entzündliche Gewebsveränderungen an der Haut völlig zurück gegenüber rein toxisch bedingten Reizzuständen.

Versucht man sich eine Vorstellung von dem Zustandekommen des Erythema exs. mult. zu machen, so wird man zwingend darauf hingewiesen, in Parallele zu dem Auftreten der Streptokokken in den Gefäßen bei streptogenen metastatischen Dermatosen das, wenn auch nur zeitweilige Vorhandensein einer Noxe irgendwelcher Art in den Gefäßen des Papillarkörpers und der oberen Cutis beim Eryth. exs. mult. anzunehmen. Man darf sogar noch weitergehen und sagen, daß es zunächst rein toxische Wirkungen dieser Noxe sein müssen, die zu den klinisch als erythematopapulöses Exanthem, als Blasenbildungen bekannten Veränderungen führen. Histologisch entspricht diesen Gebilden ein weitab von dem primären Sitz der Erkrankungsursache

gelegenes intra- und intercelluläres Ödem der Stachelschicht und des Papillarkörpers. Dazu kommt im weiteren Verlauf der Erkrankung eine geringgradige Leukocytenwanderung und perivaskuläre Infiltration. Alles in allem Veränderungen, wie sie dem ersten Stadium der streptogenen metastatischen Dermatose entsprechen.

Für das Verständnis der Pathogenese des Erythema nodosum wird man immer und immer wieder auf die Gefäße als die Träger der auslösenden Ursache hingewiesen. Die auf diesem Wege in die Haut eindringende Schädigung gelangt in ihrer Wirkung nicht über die nächste Umgebung der Hautgefäße hinaus. Hier kommt es zu entzündlicher Gewebsreaktion im Sinne perivaskulärer Infiltration und Cutisödem unter gleichzeitigem Schwund der elastischen Fasern; ein Vorgang, der sich ungezwungen als lokale, umschriebene, auf die Gefäße der Cutis und ihre allernächste Umgebung beschränkte Entzündung charakterisieren läßt, da im übrigen die ganze Hautdecke keine grundsätzlich wichtigen Veränderungen aufweist.

Diese eng an die Gefäße gebundenen Vorgänge scheinen eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Befunden aufzuweisen, wie sie als charakteristisch für den Beginn der staphylogenen metastatischen Dermatose festgestellt wurden.

Die staphylogenen und streptogenen metastatischen Dermatosen sind Hauterkrankungen, deren scharfe Trennung im klinischen Bilde nicht immer möglich ist. Dagegen gestattet die mikroskopische Untersuchung der Hautefflorescenzen im Einzelfalle ohne weitere Hilfsmittel bei jeder von ihnen bestimmte und nur für sie charakteristische Einzelheiten festzustellen, die in ihrem Gesamtbilde eine genaue klinische und bakteriologische Diagnose, des weiteren aber auch eine sichere Trennung von exogenen Infektionen gestatten.

Für die Klinik, die Pathogenese, und insbesondere für die Prognosenstellung ist die Kenntnis dieser Tatsache von großer Bedeutung.

Durch vergleichend pathologisch-histologische Betrachtung der Gewebs- und vor allem der Gefäßveränderungen bei den polymorphen exsudativen Erythemen — Erythema exsudativum multiforme, Erythema nodosum — einerseits und den staphylogenen und streptogenen metastatischen Dermatosen andererseits ist es gelungen, eine weitgehende Übereinstimmung im primären histologischen Aufbau und pathogenetischen Geschehen bei diesen Hauterkrankungen festzustellen.

Literatur.

- ¹⁾ Achard, Méd. moderne 1894, S. 1477. — ²⁾ Aschoff, Lehrb. d. pathol. Anat. 3. Aufl. — ³⁾ Antony, Presse méd. 1894. — ⁴⁾ Auspitz, System der Hautkrankheiten. Wien. 1881. — ⁵⁾ Besnier, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1890, S. 1. — ⁶⁾ Biland, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1905, Nr. 12. — ⁷⁾ Baudin, La Pratique Dermatol. Paris. 1901. — ⁸⁾ Boeck, C., Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syph. 1883. — ⁹⁾ Bohn, Jahrb. f. Kinderheilk. 1864, Heft 4. ¹⁰⁾ Boinet, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1890, S. 845. — ¹¹⁾ Brieger, L., Charité-Annalen, Jahrg. IX. Berlin. 1884. — ¹²⁾ Brocq, Traitement des Maladies de la Peau. Paris. 1895. — ¹³⁾ Brunner, Berl. klin. Wochenschr. 1891, Nr. 21. — ¹⁴⁾ De la Camp, Charité-Annalen 28. — ¹⁵⁾ Cohnheim, Allg. Pathologie. Berlin. 1882. — ¹⁶⁾ Demme, Fortschr. d. Med. 1888, Nr. 7. — ¹⁷⁾ Deutsch, Diss. Heidelberg. Mainz. 1892. — ¹⁸⁾ Dühring, E. v., Dieses Archiv 35. 1896. ¹⁹⁾ Ehrmann in Mraček's Handb. 1902. — ²⁰⁾ Etienne-Specker, Rev. de méd. 1895. — ²¹⁾ Finger, Wien. klin. Wochenschr. 1896, Nr. 25. — ²²⁾ Ders., dieses Archiv 25. 1893. — ^{22a)} Ders., II. Internat. Dermatol. Kongr. Wien 1892. — ²³⁾ Ders., Wiener med. Presse. 1880. — ²⁴⁾ Fraenkel E., Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 84. 1917. — ²⁵⁾ Ders., Ebenda 72, 486. — ²⁶⁾ Ebenda 76. 1913. — ²⁷⁾ Ders., Unna-Festschr. 1910, S. 79. — ²⁸⁾ Fuchs, Die krankhaften Veränderungen der Haut usw. Göttingen. 1840. — ²⁹⁾ Gans, Ziegler's Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 56. 1913. — ³⁰⁾ Gans, Dermatol. Wochenschr. 1917, Nr. 3. — ³¹⁾ Garcia, José del Diestro, zit. nach Dermatol. Wochenschr. 53. 1917. — ³²⁾ — Le Gendre et Claisse, La semaine méd. 1892. — ³³⁾ De Gismard, Thèse de Paris. 1888. — ³⁴⁾ Gougerot et Maux, Gaz. des hôp. 1913, S. 958. — ³⁵⁾ Haushalter, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1887. — ³⁶⁾ Hanot et Luzet, Arch. de méd. expér. 2. 1890. — ³⁷⁾ Heizmann, Wien. med. Wochenschr. 1896. — ³⁸⁾ Hebra, F., in Virchows Handb. d. spez. Path. Bd. 3. Erlangen. 1860. — ³⁹⁾ Hebra, F. u. Kaposi, M., Lehrb. d. Hautkrankheiten. Erlangen. 1872. — ⁴⁰⁾ Hoffmann, Charité-Annalen 27. — ⁴¹⁾ Hutniel et Labbé, Arch. génér. 1896. — ⁴²⁾ Jadassohn, Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 37, 38. — ⁴³⁾ Ders., Fortschr. d. Med. 1888. — ⁴⁴⁾ Ders., Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse. 1897. — ⁴⁵⁾ Jarisch, Hautkrankheiten 1900. — ⁴⁶⁾ Jochmann, in Mohr u. Staehelin, Handb. d. inn. Med. — ⁴⁷⁾ Jouillé, Thèse de Paris. 1893. — ⁴⁸⁾ Kaposi, Lehrb. d. Hautkrankh. 4. Aufl. 1893. — ^{48a)} Klein, Arch. 86. — ⁴⁹⁾ Köbner, dieses Archiv 1869. — ⁵⁰⁾ Koch, Josef, zit. nach Kolle-Wassermann. — ⁵¹⁾ Kock, Ernst, Diss. München. 1911. — ^{51a)} Kreibich, dieses Archiv 95. 1909. — ⁵²⁾ Kolle-Wassermann, Handb. d. pathog. Mikroorg. — ^{52a)} Kyrle und Morawetz, dieses Archiv 123, H. 1. 1916. — ⁵³⁾ Landois und Eulenburg, Wien. med. Wochenschr. 1867/68. — ⁵⁴⁾ Lebet, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1903, S. 912. — ⁵⁵⁾ Lebreton, Semaine méd. 1894, S. 53. — ⁵⁶⁾ Ders., Progrès méd. 1894, Nr. 5, S. 87. — ⁵⁷⁾ Ledermann, K., Med. Klin. 1908, Nr. 19. — ⁵⁸⁾ Lenhartz, Die sept. Erkrankungen in Nothnagels Handb. Bd. 4. — ⁵⁹⁾ Lewandowsky, Die Tuberkulose der Haut. Berlin. 1916. — ⁶⁰⁾ Lewin, Charité-Annalen 1878. — ⁶¹⁾ Luzato, Arch. ital. di clin. med. 1888. — ⁶²⁾ Marquet, Thèse de Paris 1885. — ⁶³⁾ Merk, Wien. med. Wochenschr. 1909, Nr. 38. — ⁶⁴⁾ Ders., Internat. med. Kongr. Budapest 1909. — ⁶⁵⁾ Merk, L., dieses Archiv 63. 1902. — ⁶⁶⁾ Meyer, R., Arch. f. klin. Chir. 1. 1896. — ^{66a)} Moro, Münch. med. Wochenschr. 1908 u. 1913. — ⁶⁷⁾ Neisser, M. u. Lipstein, Die Staphylokokken in Kolle-Wassermann. 2. Aufl. — ⁶⁸⁾ Neumann, J., Wien. med. Wochenschr. 1879. — ^{68a)} Novak, Arch. 73. — ⁶⁹⁾ Odier, Gaz. méd. 1875 (zit. nach Neumann). — ^{69a)} Oehme, W., Arch. f. Heilkunde 18. 1877. — ⁷⁰⁾ Orillard et Sabouraud,

Méd. moderne. 1893. — ⁷¹⁾ Peron, La semaine méd. 1897, S. 105. — ⁷²⁾ Pezzoli, Arch. Festschr. Kaposi. 1900. — ⁷³⁾ Philipppsohn, dieses Archiv **51**. — ⁷⁴⁾ Philipppsohn und Török, Allg. Diagnostik d. Hautkrankheiten. 1895. — ^{74a)} Pollak, Wien. klin. Wochenschr. 1912. — ⁷⁵⁾ Polotebnoff, Unnas dermatol. Studien. Hamburg. 1887. — ⁷⁶⁾ Ramella u. Gatti, zit. nach diesem Archiv **103**. — ⁷⁷⁾ Rayer, Traité théor. et prat. des maladies de la Peau. Paris. 1826. — ⁷⁸⁾ Ders., Theoret.-prakt. Darstellung der Hautkrankh. Deutsch v. Stannius. Berlin. 1837. — ⁷⁹⁾ v. Recklinghausen, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 1883. — ⁸⁰⁾ Simonet Legrain, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1888, S. 697. — ⁸¹⁾ Singer G., Wien. klin. Wochenschr. 1897. — ^{81a)} Ders., Ebenda. 1896. — ⁸²⁾ Strandberg, dieses Archiv **111**, 83. — ⁸³⁾ Takahashi, A., dieses Archiv **120**. 1914. — ⁸⁴⁾ Tantarri, V., Il Morgagni 1878 (zit. nach Neumann). — ⁸⁵⁾ Tizzoni, zit. nach Meyer. — ⁸⁶⁾ Török, dieses Arch. **53**. — ⁸⁷⁾ Unna, Histopathologie der Haut. 1894. — ⁸⁸⁾ Ders., Histol. Atlas z. Path. der Haut. 1899, H. 3. — ⁸⁹⁾ Ders., Path. und Ther. des Ekzems. Wien. 1903. — ^{89a)} Uffelmann, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **10** u. **18**. — ⁹⁰⁾ Van der Velde, zit. nach Neisser und Lipstein. — ^{90a)} Veiel, 3. Internat. med. Kongreß, London 1896. — ⁹¹⁾ Wagner, E., Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1886. — ⁹²⁾ Werther, Dtsch. Archiv f. klin. Med. 1886. — ⁹³⁾ Ders., Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 31. — ⁹⁴⁾ Widal et Thérèse, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1894. — ⁹⁵⁾ Ziegler, Lehrb. d. allg. Pathol. 1901, S. 601. — ⁹⁶⁾ Zuckholdt, Diss. Berlin. 1889 (zit. nach Neumann).

Über die Beziehungen zwischen Blastomykose und Tuberkulose.

Von

Priv.-Doz. Dr. med. **Oscar Gans** und

Priv.-Doz. Dr. med. et phil. **Ernst Gerhard Dresel**.

(Aus der Hautklinik [Direktor: Prof. Dr. Bettmann] und dem Hygienischen Institut [Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. H. Kossel] der Universität Heidelberg.)

Mit 1 Textabbildung.

Bei den infektiösen Erkrankungen der Haut, deren Erreger bekannt sind, müssen zunächst typische Veränderungen erwartet werden, die sich in dem klinischen und histologischen Bilde erkennen lassen. Daher wird eine von dem gewohnten und erwarteten Typus abweichende Form einer Dermatoase uns die Frage aufdrängen: „Welche Bedingungen liegen dieser Abweichung zugrunde?“ Bei dem großen Wert, den die Kenntnis derartiger Fälle für das Verständnis eines bestimmten Krankheitsbildes hat, erscheint es notwendig, jeden einzelnen derartigen von der Norm abweichenden Fall sorgfältig und kritisch zu untersuchen.

Der Patient F. Sch. wurde uns am 10. V. 1919 von der Chirurg. Klinik mit der Anfrage überwiesen: „Trichophytie oder Staphylomykosis des Halses?“ Da das klinische Bild weder für die eine noch für die andere Krankheitsgruppe sprach, auch die Diagnose Tuberkulose aus gleich noch zu erörternden Gründen wieder fallen gelassen wurde, sah man sich zunächst veranlaßt, an eine Pilzinfektion zu denken. Diese Annahme erhielt dadurch eine Stütze, daß es gelang, in dem spärlichen, auf Druck aus einzelnen stechnadelkopfgroßen Hautperforationen hervortretenden, gelbgrünlichen Eiter im frischen Präparat große runde, weißlich durchscheinende Gebilde mit doppelbrechendem Rande festzustellen. Diese konnten als Hefen angesprochen werden. Diese Annahme wurde an eben-solchen frischen und auch gefärbten Ausstrichpräparaten im hiesigen hygienischen Institut (Geh. Kossel) bestätigt.

Eine weitere Untersuchung auf Tuberkulose usw. erschien daher zunächst nicht erforderlich, und es wurde nach weiteren Anhaltspunkten für die Diagnose „Blastomykose“ gesucht. Der Kranke wurde in stationäre Behandlung genommen und dabei folgender Aufnahmebefund erhoben:

Pat., von Beruf Bäcker, ist nie über seine engere Heimat Baden hinaus gekommen und niemals ernstlich krank gewesen. Vor zwei Jahren bemerkte er an der rechten Halsseite einen kleinen Knoten, der sich verschieben ließ und kaum Schmerzen verursachte. Der Knoten vergrößerte sich allmählich und wurde 1917 in der hiesigen Hautklinik durch Incision geöffnet (damalige Diagnose: Folliculitis). Es trat aber darauf keine Heilung ein, sondern die Geschwulst vergrößerte sich ständig, nahm schließlich die ganze rechte Halsseite ein, brach ab und zu unter Eiterentleerung einmal auf. Der Kranke behandelte sich selbst

mit Umschlägen, suchte aber, da die Entzündung ständig größer wurde, wiederum zwecks Operation die Klinik auf.

Sch. ist ein kräftig gebauter, 50 Jahre alter Mann in gutem Ernährungs- zustand. Innere Organe o. B., Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Hautbefund: Die Haut an der rechten Halsseite (s. Abb.) ist im ganzen entzündlich gerötet und infiltriert. Auf diesem entzündlich veränderten Gewebe erheben sich 2—3 cm lange und $\frac{1}{2}$ —1 cm breite, dicht nebeneinander liegende cutane und subcutane Knoten von blauroter Farbe, etwa 7 an Zahl, über denen die Haut straff gespannt ist. Einzelne dieser Knoten zeigen auf ihrer Oberfläche deutliche Fluktuation und scheinen mit der Unterlage mehr oder weniger verwachsen. Auf einzelnen dieser Knoten lassen sich wieder kleinere Knötchen — mehr oberflächlich gelegen — und subdermale Pusteln feststellen. Diese Pusteln zeigen nach Eröffnung eine kleine Einsenkung, eine Basis von braunroter Farbe und gelblich-eitrigem Inhalt. Eine Kommunikation mit der Tiefe läßt sich nicht feststellen. Auf Druck entleeren sich aus einzelnen in die Tiefe reichenden Perforationsöffnungen mäßige Mengen eines eigenartig serös-hämorrhagischen, mit kleinsten Eiterbröckeln durchsetzten Exsudates. Die Barthaare sind im Bereich der entzündlichen Veränderungen z. T. geschwunden, z. T. bilden sie mit den Exsudatmassen verfilzte, dicke Krusten von braunroter Farbe. Hebt man eine solche Kruste gewaltsam ab, so tritt darunter eine schmierig-eitrig belegte, hier und da leicht blutende Ulceration mit unregelmäßig gezacktem Rand zutage, deren Basis nach Entfernung des Belages unregelmäßig höckerig, wie mit frischen Granulationen bedeckt erscheint und von schmutzig braunroter Farbe ist. An einzelnen Stellen sieht man auf dem Geschwürsgrunde jene kleinsten Eiterherdchen, wie sie sich auch in der Epidermis über den Knoten gefunden haben. Diese kleinen pustulösen Veränderungen, deren Basis ebenfalls eine oberflächlichste Excoriation bildet, gaben Anlaß in Analogie zu in der Literatur niedergelegten ähnlichen Befunden die Diagnose Blastomykose zu stützen. An der rechten Halsseite fühlt man eine kleine Drüse (submandibular), auf der linken Halsseite sind keine Veränderungen der Drüsen zu fühlen.

Nach Rücksprache mit dem Chirurgen (Dr. v. Redwitz) wurde der ganze Krankheitsherd der rechten Halsseite radikal entfernt. Die Wunde wurde vernäht und heilte bei gleichzeitiger Gabe von täglich 6 g Jodkali primär zu.

Von dem bei der Operation gewonnenen Material wurde ein Teil zur histologischen Untersuchung verwandt. Aus den tiefsten Gewebsschichten — die also mit der äußeren Haut soweit erkennbar nicht in irgendeinem Zusammenhang standen — wurden unter den selbstverständlichen aseptischen Kautelen kleine Gewebsstückchen in sterile Gefäße verschlossen und sofort im hygienischen Institut weiterverarbeitet.

Die mikroskopische Untersuchung von Quetschapparaten des frisch exstirpierten Gewebes ergab neben Leukocyten und mehr oder weniger nekrotischen Gewebfasern und -zellen in mäßiger Zahl, runde, oft auch ovale homogen-durchscheinende Körperchen von gelbgrüner Farbe und etwa 8—10 μ Durchmesser. Bei entsprechender Einstellung dieser homogenen Gebilde ließ sich feststellen, daß manche von ihnen in einen doppelt konturierten Ring eingefast schienen. Vielfach standen sie auch an dem einen Pol mit einer kleineren Tochterzelle in Zusammenhang. Die Körperchen färbten sich nach Russel, Methylenblau und auch nach Gram.

Schon aus diesen Untersuchungen am frischen Material ergab sich mit größter Wahrscheinlichkeit die Hefenatur der eben beschriebenen Gebilde. Da sich außerdem aus dem bakteriologisch verarbeiteten Gewebe eine Hefe — über deren Eigenschaften weiterhin noch berichtet wird — züchten ließ, schien kein Zweifel an dem

Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbilde und einem Pilz der Hefegruppe als Erreger mehr möglich.

Die histologische Untersuchung wurde mit Rücksicht auf die Darstellung der Hefen im Gewebe mit sämtlichen für diese angegebenen Methoden durchgeführt. Indessen gab die Vorschrift von Zimmermann, von Ziehl-Neelsen, von Giemsa, sowie auch die von Busse-Buschke angegebene Carbolfuchsinfärbung ebenso wenig ein befriedigendes Ergebnis wie die einfache Hämalauin- oder Methylenblaufärbung. Dagegen bewährte sich die Russelfärbung. Die von Löwenbach und Oppenheim empfohlene Weigertsche Fibrinmethode ergab kein zufriedenstellendes Ergebnis, besser war die Gramfärbung.

Auf einem Übersichtspräparat läßt sich eine stellenweise außerordentlich starke Wucherung der Stachelzellschicht namentlich im Zusammenhang mit erweiterten Follikeln feststellen, dieser geht parallel eine entzündliche Zellansammlung in der Cutis. Dort, wo Cutis und Papillarkörper lediglich eine mäßige Erweiterung der Blutgefäße darbieten, ist die Epidermis noch unverändert. Hier finden sich neben 4—6 Lagen von Stachelzellen eine 1—2reihige granuliert Schicht, ein guterhaltenes Stratum lucidum und eine regelrechte Verhornung. Die Bildung der Reteleisten und des Papillarkörpers ist normal. Demgegenüber zeigen die am stärksten veränderten Herde ein ganz unregelmäßig gewuchertes Leistensystem. Lang ausgezogen und breit in die Cutis vorspringenden Retezapfen, welche gegen den Papillarkörper durch eine regelmäßige Zylinderzellenlage scharf abgegrenzt sind, entsprechen Papillen, die auf das Mehrfache der Norm vergrößert erscheinen und zum größten Teil mit Zellen angefüllt sind. Diese cellulären Infiltrate reichen über die Cutis hinaus bis in die tiefen Lagen der Subcutis.

Der Akanthose des Stratum spinosum entspricht eine Volumzunahme des Stratum granulosum. Auch hier haben die einzelnen Zellen qualitativ an Größe, sowie auch quantitativ an Zahl zugenommen. Man sieht im Stratum spinosum Kernteilungsfiguren in vermehrter Zahl. Die Hornschicht nimmt an dieser lokalen Hypertrophie aller epidermalen Elemente keinen Anteil.

Die ganze Epidermis ist in den erkrankten Partien von Leukocyten durchsetzt, die hier und da zu kleinsten Mikroabscessen angehäuft scheinen. Die Veränderungen in Cutis und Subcutis sind qualitativ gleichartig. Es handelt sich um Zellansammlungen, die sich in erster Linie perivascular, sodann aber auch perifollikulär und periglandulär um Haarbalgtrichter und Schweißdrüsen lokalisieren. In diesen Zellinfiltraten läßt sich vielfach eine im polychromen Methylenblaupräparat hellere, schärfer umschriebene zentrale Zone von der dunkler blau gefärbten Peripherie abgrenzen. In diesen Zentren finden sich neben vereinzelt Riesenzellen viele Leukocyten und vor allem aber Epitheloidzellen. Eigentliche Rundzellen finden sich nur spärlich im Übergang zu dem peripheren Anteil, der fast nur aus Lymphocyten und Plasmazellen besteht. Dazwischen verstreut finden sich noch vereinzelt Riesenzellen und Epitheloidzellen. Die zentralsten Abschnitte von größeren derartig aufgebauten Infiltraten zeigen deutlich beginnende Verkäsung — mangelnde Affinität zum Farbstoff, Kernzerfall, zerfallendes elastisches und kollagenes Gewebe. Dort, wo die Zellansammlungen einen mehr perivascularen Charakter tragen — auch bei den scheinbar periglandulären Herden um die Schweißdrüsen handelt es sich um solche —, treten Epitheloid- und Riesenzellen gänzlich zurück gegenüber Lymphocyten und Plasmazellen. Diese bilden vielfach mit einzelnen wuchernden Zellen der Adventitia und auswandernden Leukocyten die Zellmäntel allein. Mastzellen trifft man im Gewebe nur vereinzelt, und zwar in Form auffallend großer und nahezu kreisrunder Zellen mit großem Kern. Die Gefäße der erkrankten Hautpartien sind erweitert und mit Leukocyten und Lymphocyten gefüllt.

Eine besondere Darstellung verlangen die kleinsten Pusteln und Knötchen um die Follikel. Im mikroskopischen Bilde handelt es sich um echte intradermale und subcorneale Bläschenbildungen. Die Follikel selbst sind vielfach stark erweitert, ihr Stachelzellanteil ist sehr stark gewuchert und reicht als tiefer Zapfen bis in die Cutis.

In diesen chronisch entzündlich veränderten Geweben finden sich die Hefen nur sehr spärlich und unregelmäßig verteilt vor. Einmal liegen sie in den eben erwähnten Bläschen. Sie zeigen meist runde, aber auch ovale Formen und lassen manchmal Sprossungserscheinungen erkennen. Ihre Größe schwankt zwischen 5—10 μ . Der Körper läßt manchmal einen deutlich stärker gefärbten Rand und ein helleres körniges Zentrum erkennen.

In den intercellulären Spalten des Stratum spinosum fanden sich Blastomyceten nur vereinzelt. Zahlreicher treten sie dann wieder in den perivaskulären und knötchenförmigen Infiltraten der Cutis und Subcutis auf. Hier liegen sie allein, zu zweien oder auch zu 6—8 in kleinen Häufchen zusammen und erinnern sehr lebhaft an Russelkörper, worauf ja auch schon Buschke hingewiesen hat. Auffallend erscheint allerdings, daß das umgebende Entzündungsgewebe gegenüber den Parasiten keine besondere Abwehrreaktion erkennen läßt. Die Hefen liegen einmal mehr zentral, ein andermal zur Peripherie hin, gleichsam fremd und reaktionslos in den entzündlichen Zellherden. Besonders erwähnenswert erscheint noch die Tatsache, die auch Stein bereits aufgefallen ist, daß nämlich die Hefen im Aufstrichpräparat entschieden größer aussehen als im vorher im Alkohol fixierten Schnittpreparat.

Mikroorganismen anderer Art sind in dem Gewebe nicht nachzuweisen. Insbesondere fehlen Tuberkelbacillen und waren trotz Durchsicht einer großen Anzahl von Serienschnitten nicht zu finden. Dagegen färben sich in den obersten epidermalen Zellenlagen namentlich in und über der erkrankten Hautschicht, aber auch über sonst nicht krankhaft verändertem Gewebe vereinzelte Staphylokokken, teils in wenigen Exemplaren, teils zu kleinen Häufchen angesammelt.

Zusammenfassend zeigt also die histologische Untersuchung eine starke Wucherung der Stachelzellen und über diese an Ausdehnung hinausreichend in der Cutis celluläre Infiltrate, die z. T. zentrale Verkäsung erkennen lassen. Daneben finden sich intradermale und subcorneale durch Leukocyten gebildete Mikroabscesse. In diesem krankhaft veränderten Gewebe lassen sich Blastomyceten feststellen, die, ohne eine besondere Reaktion des kranken Gewebes gerade durch ihre Gegenwart hervorzurufen, spärlich und unregelmäßig über die Krankheitsherde verteilt sind.

Klinisch handelt es sich um eine zunächst tubero-ulceröse Erkrankung der rechten Halsseite, die mehrere Jahre bestand, Neigung zu allmählichem Fortschreiten zeigte und sich histologisch als eine aus solitären perivaskulären Infiltraten aufgebaute entzündliche Gewebsneubildung erwies. Diese Infiltrate sind aus Epitheloidzellen, vereinzelt Riesenzellen bzw. aus Lymphocyten und Plasmazellen aufgebaut; sie lassen im Zentrum und an der Oberfläche hier und da nekrobiotische Vorgänge erkennen. Die Oberhaut war an der Erkrankung mit einer starken Akanthose und intradermaler Bläschen- bzw. Pustelbildung beteiligt. In diesen Pusteln sowohl als auch in den Infiltraten wurden

im Schnitt dieselben Hefepilze nachgewiesen, die sich auch bereits im frischen Quetschpräparat feststellen, sowie durch den unter allen aseptischen Kautelen angestellten Kulturversuch hatten züchten lassen.

Da hiermit alle Bedingungen für den Nachweis einer Beziehung zwischen Hefepilz und der Erkrankung erbracht schienen, lag zunächst aller Anlaß vor, den Prozeß als eine durch Hefen hervorgerufene chronisch-entzündliche Hautveränderung, als eine Blastomykose anzusprechen.

Gleichzeitig mit dem Kulturversuch war auch eine Implantation des auf operativem Weg gewonnenen sterilen Materials auf Meerschweinchen gemacht worden, um die Tierpathogenität des frischen Materials näher festzustellen. Während nun sämtliche Versuche, mit dem auf Nährböden gezüchteten Hefepilz eine Erkrankung bei den Versuchstieren hervorzurufen, negativ blieben, konnte bei den nach 8 Wochen getöteten Meerschweinchen eine von den Impfstellen ausgehende echte Tuberkulose festgestellt werden.

Diese Feststellung mußte selbstverständlich unsere Annahme, daß wir im vorliegenden Falle es mit einer primären Blastomykose der Haut zu tun hätten, dahin umändern, daß es sich wahrscheinlich handeln würde um eine primäre Hauttuberkulose mit sekundärer Aufpfropfung eines Blastomycespilzes. Diese Annahme erscheint noch durch den Beruf des Mannes (Bäcker) gestützt.

Faßt man das Vorstehende kurz zusammen, so ergibt sich, daß bei einem bis dahin gesunden Manne an der rechten Halsseite ohne nennenswerte Drüsenschwellung eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung auftrat, die über zwei Jahre bestand, zu knotiger Infiltration in Papillarkörper, Cutis und Subcutis mit sekundärer eitrigiger Einschmelzung führte. In dem eitrigen Sekret wurden Hefepilze festgestellt, die auch aus aseptisch gewonnenem Gewebsmaterial gezüchtet werden konnten. Da jedoch ein gleichzeitig angestellter Tierversuch das Vorliegen einer echten Tuberkulose ergab, mußte die erstere Annahme eines rein blastomykotischen Krankheitsprozesses fallen gelassen werden zugunsten der Diagnose: *Tuberculosis cutis colliquativa* (Skrophuloderm) mit sekundärer Hefepilzinfektion.

Die Feststellung des Tuberkelbacillus in unserem Falle und die ausschlaggebende Bedeutung, die dieser Befund für die Gesamtaufassung des Krankheitsbildes hat, legen die Frage nahe, wie weit in den bisher veröffentlichten Fällen von Hefeerkrankungen der Haut diese als reine Blastomykosen anzuerkennen sind. Weiterhin wäre zu erörtern, ob man in der Lage ist, aus den klinischen und histologischen Befunden allein die Diagnose zu sichern, oder ob unbedingt die bakteriologische Untersuchung mit sämtlichen Kautelen in jedem einzelnen Falle durchgeführt werden muß. —

Will man der Ursache für unseren doch immerhin auffallenden differential-diagnostischen Fehlschluß nachgehen, so muß man schrittweise die Klärung des Krankheitsbildes in seinem klinischen, pathologisch-histologischen und bakteriologischen Abschnitt kritisch beleuchten. Die allgemein empfehlenswerteste Methode für eine differential-diagnostische Erkenntnis, der Rückschluß von Bekanntem auf noch zu Klärendes, empfiehlt eine Gegenüberstellung unseres Falles einmal mit der Tuberculosis colliquativa, zum anderen mit den verschiedenen unter dem Sammelbegriff der Blastomykose vereinigten Krankheitsbildern.

Seit Jadassohns grundlegender Bearbeitung der Tuberkulosefrage versteht man unter der Tuberculosis colliquativa, dem Skrophuloderm, „diejenige Form der Haut- und Unterhauttuberkulose, bei welcher ein in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle en masse erweichender und perforierender circumscripiter Knoten dem Krankheitsbild sein charakteristisches Gepräge gibt“. Wenn auch diese Erweichung und Perforation das Hauptmerkmal bildet, so ist doch nach Zieler in den frühesten Stadien diese Erweichung nicht vorhanden, wenn sie auch augenscheinlich so frühzeitig auftritt, daß im mikroskopischen Schnitt nur dieses Stadium gefunden wird. Dieser erweichende Knoten ist, wie Lewandowsky anführt, die Primärefflorescenz, ein meist ohne akute Eutzündungserscheinungen sich entwickelndes, sich zunächst nach allen Richtungen gleichmäßig ausdehnendes, also kugeliges Gebilde von anfangs derber Konsistenz, das mehr oder weniger schnell in der Mitte, und zwar in großer Ausdehnung, erweicht, Fluktuation darbietet und mit einer meist kleinen Öffnung die verdünnte blaurot verfärbte Oberfläche perforiert.

Leider liegt uns über dieses primäre Auftreten der Erkrankung in unserem Falle kein histologisch und bakteriologisch gestützter klinischer Befund vor. Die Diagnose „Folliculitis“ scheint ebenso sehr für wie gegen die Annahme einer primären Tuberculosis colliquativa verwertbar, kann also zur Stellungnahme nicht herangezogen werden.

Der weitere Verlauf der Erkrankung war der, daß nach der Incision im Jahre 1917 der Knoten sich ständig vergrößerte, schließlich die ganze rechte Halsseite einnahm, ab und zu unter Eiterentleerung einmal aufbrach, aber wieder zuheilte. Diese Angaben deuten schon eher auf das unter dem Namen der Tuberculosis colliquativa bekannte Krankheitsbild hin, namentlich wenn man bedenkt, daß die Neigung zu spontaner, wenn auch vielfach nur vorübergehender Heilung dem Skrophuloderm eigentümlich ist.

Als Folgezustand eines solchen Prozesses hätte man bei einer echten unkomplizierten Tuberculosis cutis coll. bei der voll entwickelten Läsion einmal auf der Höhe der einzelnen Knoten deutliche Fluktuation,

ferner deutliche Verdünnung der Haut auf der Kuppe der Knoten mit hier und da durch den eitrigen Inhalt pustelähnlich aussehendem Zentrum erwarten dürften. Daneben unregelmäßig eingezogene Narben an Stelle der aufgebrochenen, aber abgeheilten Knoten, eine Art der Narbenbildung, die ja etwas ausgesprochen Charakteristisches hat. Manchmal braucht ja auch eine Perforation nicht eingetreten zu sein und es kommt dann zur Rückbildung mit leichter Einziehung auch ohne Narbenbildung.

Vergleicht man diese Darstellung mit dem Befunde, den der Kranke bei der Aufnahme bot, so muß man eine weitgehende Ähnlichkeit feststellen. Es fanden sich auf entzündlicher Basis aufsitzend eine Reihe bis bohrengroßer cutaner und subcutaner Knoten von blauroter Farbe, von denen einzelne deutliche Fluktuation zeigten. Zwischen diesen Knoten war zwar eigentliches Narbengewebe, wie wir es nach Ausheilung von Skrophulodermherden auftreten sehen und diesbezüglich auch in unserem Falle hätten erwarten dürfen, nicht festzustellen, wenn auch einzelne dieser Knoten früher aufgebrochen waren, andere wiederum Rückbildungserscheinungen zeigten. Insbesondere waren unregelmäßige oder gar keloidartige Narbenbildungen nicht vorhanden.

Das aus den tuberkuloseähnlichen kleinen Perforationsöffnungen auf Druck in mäßiger Menge sich entleerende Exsudat wich allerdings von dem bei der Tuberculosis coll. vorhandenen erheblich ab. Die dort bei voll entwickelten Krankheitsherden stets vorhandenen charakteristischen zähen, eitrigen, häufig mit Blut, seltener mit seröser Flüssigkeit und Eiterbröckeln sowie nekrotischen Gewebsetzen durchsetzten Exsudatmassen bestanden in unserem Falle aus mäßigen Mengen einer eigenartig serös-hämorrhagischen Flüssigkeit, die vereinzelt kleinste Eiterflöckchen enthielt. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß auch im Frühstadium der Tuberculosis colliquativa zuweilen einige Tropfen seröser oder serös-eitriger Flüssigkeit entleert werden, während es nach Jadassohn selten zu sein scheint, daß statt eitriger eine durchsichtig seröse Flüssigkeit in größerer Menge produziert wird.

Zur Unterstützung der Differentialdiagnose mag weiterhin der Sitz der Affektion am Halse als Beweis für die tuberkulöse Natur der Erkrankung herangezogen werden, da diese bei weitem am häufigsten an dieser Stelle mit der bekannten Vorliebe für den Unterkiefer lokalisiert ist. Sitzen doch hier 90% alle sekundären Fälle von Hauttuberkulose (Kennedy). Allerdings hätte man für unseren Fall nur an eine primäre, durch exogene Infektion entstandene colliquative Tuberkulose denken dürfen, da irgendwelcher Anhalt für eine Mitbeteiligung drüsiger oder anderer Organe nicht vorhanden war. Da diese Form des Skrophuloderms, wie besonders Zieler betont hat, zum mindesten selten ist, haben wir diese Diagnose mit Rücksicht auch auf den Hefe-

befund ablehnen zu müssen geglaubt. (Der weitere Krankheitsverlauf — rezidivfrei seit der Operation, d. i. seit einem Jahr — spricht allerdings sehr für eine primäre Tuberkulose.) Es kam hinzu, daß der Kranke bei Beginn der Affektion 48 Jahre alt war und man in diesem Alter eine frisch auftretende colliquative Tuberkulose kaum noch erwarten wird. Weiterhin waren eigentliche tuberkulöse Geschwüre mit ihren so charakteristischen Rändern auch nach Entfernen der Krusten bzw. Eröffnung der Knoten nicht zu erkennen. Statt der typischen tuber-



kulösen Ulcera mit weit überhängenden, livid verfärbten Rändern, deren Grund vielfach mit stark wuchernden Granulationen bedeckt ist, hier eine zwar unregelmäßig zackig umrandete, leicht blutende Ulceration, deren Basis jedoch nach Entfernung des eitrigen Belages mehr warzenartige Granulationen in zartester Ausbildung und schmutzig braunroter Farbe zeigt. Daneben sah man auf dem Geschwürsgrunde jene kleinsten Eiterherdchen, wie sie auch als der Dermatoze besonders eigentümlich dicht unter und in der Epidermis zu sehen waren (siehe Abb.). Gerade diese eigenartigen Eiterherde erschwerten die Unterbringung der Veränderung bei den colliquativen Tuberkulosen sehr und gaben — zumal in ihnen die Blastomyeeten im frischen Ausstrich-

präparat festgestellt wurden — Anlaß zur Annahme einer Blastomykose.

Aber nicht nur diese grob ätiologische Unterlage lenkte die Diagnose in diese Richtung. Wir waren uns selbstverständlich von Anfang an darüber klar, daß mit dem Nachweis von Blastomyceten in diesen oberflächlichen Eiterherden oder auch in dem auf Druck sich entleerenden serös-hämorrhagischen, mit Eiterflöckchen durchsetzten Sekret für die endgültige ätiologische Unterbringung des Krankheitsprozesses nichts geschehen war. Ist doch von den verschiedensten Untersuchern insbesondere von Marzinowski und Bogrow auf das überaus häufige Vorkommen von Hefepilzen bei allen möglichen anderen Dermatosen hingewiesen worden.

Bei den gegenüber der banalen Tbc. coll. cutis unbedingt vorhandenen, vorhin genauer auseinandergesetzten Abweichungen suchte man naturgemäß die Dermatoze in einer anderen Gruppe der bekannten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen unterzubringen. Bei diesem Vorgehen gaben die Hefebefunde einen — allerdings nur scheinbaren — wertvollen Fingerzeig.

Wir konnten hier naturgemäß von dem seit Busse-Buschke unter dem Namen der Saccharomykosis bekannt gewordenen Krankheitsbilde völlig absehen. Diese, durch die charakteristische Blastomycetenpyämie mit sekundären Abszeßbildungen gekennzeichnete Erkrankung, die nach mehr oder weniger langer Dauer unter Fieber, Kachexie zum Exitus führt und in ihrer klinischen und bakteriologischen Eigenart ebenso wie in der pathologisch-anatomischen und histologischen exakt durchforscht ist, kam differential-diagnostisch nicht in Frage. Dagegen schien uns eine Reihe der Fälle, die der sogenannten amerikanischen (Gilchrist'schen) Form der Blastomykose — der Oidiomykose — zugezählt worden sind, mit unserem Falle eine gewisse Ähnlichkeit zu haben. — Auf die weitgehenden Rückschlüsse, zu denen unsere Beobachtung in Anbetracht ihrer schließlich doch geklärten tuberkulösen Ätiologie Anlaß gibt, soll im Verlauf unserer Arbeit noch genauer eingegangen werden.

Bei den Veröffentlichungen amerikanischer Autoren handelt es sich um eine außerordentlich chronische Erkrankung, die sich in erster Linie auf der Haut lokalisiert und auch hier ihre Eingangspforte findet. Sie beginnt zwar, wie Buschke in seiner kritischen Zusammenstellung hervorhebt, in verschiedener Weise als Fleck, Papel, Pustel, Knoten, Blase, nimmt dagegen immer den gleichen Verlauf, der in manchen Fällen an die Tbc. cutis verrucosa, in anderen Fällen an das in der amerikanischen Literatur unter dem Namen des cowly-flower-carcinom bekannte Krankheitsbild erinnert. Das Hauptkennzeichen dieser, unter peripherem Fortschreiten bei zentraler Erweichung und Absce-

dierung verlaufenden Dermatoze bilden papilläre Wucherungen von weicher Konsistenz, die sie wohl ihrem Gefäß- und Blutreichthum verdankt. Typisch für die Erkrankung sind daneben, wie besonders Stein hervorhebt, kleine Absceßbildungen, theils epidermoidal, theils in der Cutis gelegen, welche nach außen durchbrechen und meistens eine zähe, sanguinolente, eiterähnliche Flüssigkeit absondern, in der sich die Hefen nachweisen lassen. Gerade wie bei der *Tbc. cutis verrucosa* lassen sich hier 3 verschiedene Zonen unterscheiden, da sich zwischen die gesunde Haut und die braun oder dunkelblau cyanotisch aussehenden Wucherungen noch ein mehr oder weniger breiter infiltrierter, meist auch etwas cyanotisch aussehender Rand einschiebt, welcher ebenso wie das Centrum des Erkrankungsherdcs absceßähnliche Einschmelzungsherde und Ulcerationen aufweist. Spontan oder auch auf Druck entleert sich aus diesen Ulcerationen und Abscessen ein theils eitriges, theils serös fadenziehendes Exsudat.

Das klinische Bild der Oidiomykose, wie es eben kurz dargestellt worden ist, hat auf den ersten Blick mit unserer Dermatoze vielleicht nur so viel gemein, als daß es sich bei beiden um Erkrankungsformen handelt, die in mancher Beziehung an tuberkulöse Prozesse erinnern. Es kommt jedoch hinzu, daß in dem Auftreten jener kleinen zarten papillären Wucherungen an der Basis der Einschmelzungsherde sowie in den eigenartigen epidermalen und intradermalen Mikroabscessen in unserem Falle ein weiteres Ähnlichkeitsmoment erblickt werden mußte, so daß — zumal mit Rücksicht auf den Hefenachweis in diesen Herden — der diagnostische Fehlschluß eigentlich sehr nahe liegen mußte.

Es kam hinzu, daß in der europäischen Literatur heutzutage eine Reihe von Erkrankungsfällen der amerikanischen Form der Blastomykose zugezählt worden sind, die in ihrem Aussehen von der eigentlichen Gilchrischen Form klinisch ebenso sehr abweichen wie unser Fall und zur Unterstützung ihrer Diagnose ebenfalls dem Hefenbefund eine entscheidende Bedeutung beigelegt haben. Wir haben hier besonders ein von Kaposi im Jahre 1891 unter dem Namen der „*Folliculitis exulcerans nasi*“ zuerst beschriebenes Krankheitsbild im Auge, das mit der Tuberkulose und besonders dem Lupus klinisch sehr große Ähnlichkeit besitzt und in mehreren Arbeiten der Wiener Schule (Brandweiner, Oppenheim, Löwenbach) zur amerikanischen Form der Blastomykose ätiologisch in Beziehung gebracht worden ist.

Kaposi wollte unter der *Folliculitis exulcerans nasi* „eine akut aufgetretene Eruption an der Nasenspitze“ verstanden wissen, „bei welcher stecknadelkopfgroße und etwas größere bis kleinerbsengroße schlappe, rasch lochförmig eitrig einschmelzende oder grünlich nekrotisierende Knötchen entstanden, die dann unter Eiterung und warziger

Granulation ebenso viele und tiefe narbige Gruben zurückließen, worauf randständig eine dichte Reihe neuer Knötchen mit gleichem Verlauf und so fortschreitend sich entwickelten, so daß binnen weniger Wochen und Monaten der ganzen häutige Nasenanteil narbig grubig zerstört war“. Während Kaposi für die 3 von ihm beobachteten Fälle den Versuch einer ätiologischen Klärung nicht durchgeführt hat, hatten Löwenbach und Oppenheim sowie Brandweiner hierbei insofern Erfolg, als es ihnen gelang, eine Blastomycetenart in den Läsionen nachzuweisen. Wie die Autoren selbst ausführen, mußte beim ersten Anblick der Nasenaffektion an Lupus gedacht werden, wenn auch immerhin in der Erscheinungsform mancherlei vom typischen Lupus Abweichendes sich darbot.

Auf Grund dieser Tatsachen kamen wir ebenfalls dazu, nachdem wir im frischen Präparat Hefen nachgewiesen hatten und nach den im vorstehenden angeführten Erörterungen, unsere klinisch an Tbc. cutis coll. erinnernde Dermatoze in jene Gruppe der amerikanischen Blastomykosen — Oidiomykosen — einreihen zu wollen, die nach Art ihres Beginnes und Verlaufes mit tuberkulösen Hauterkrankungen verschiedenster Form (Tbc. cutis luposa, Tbc. cutis verr., Tbc. cutis coll.) eine gewisse Ähnlichkeit bieten. Bestärkt wurden wir in dieser Annahme noch durch die Tatsache, daß, worauf u. a. auch Finger 1906 und Stein 1914 erneut hingewiesen, haben manche der amerikanischen Formen unter dem Bilde eines Skrophuloderms verlaufen sind.

Nun erscheint im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen und unter Hinweis auf die schließlich doch tuberkulöse Ätiologie unserer Dermatoze es von ganz besonderem Interesse, darauf aufmerksam zu machen, daß die Zurückführung der Folliculitis exulcerans nasi auf eine Blastomyceteninfektion nicht unwidersprochen geblieben ist. Neben verschiedenen anderen Autoren — Jadassohn, Neisser, Touton — war es besonders Ehrmann, der auf Grund einer allerdings eigenartigen Entwicklung eines solchen Falles für dessen tuberkulöse Ätiologie eingetreten ist. Es handelte sich um eine Patientin, welche von Finger mit den typischen Formen der von Kaposi beschriebenen Dermatoze demonstriert und beschrieben wurde und die seit einem Jahre bei Ehrmann mit typischem Lupus der Nase und der Ferse in Behandlung stand. Ehrmann demonstrierte den Fall in einer Sitzung der Wiener dermatologischen Gesellschaft (1906) und Finger wies damals darauf hin, daß dieser Fall — der 3., den er beobachtete — nicht dem Lupus analoge Knötchen, sondern schlappe, weiche, linsengroße Efflorescenzen zeigte, die konfluerten und eine eigentümliche fungöse Masse in der Mitte zurückließen, während an der Peripherie neue Efflorescenzen auftreten. Der Zusammenhang mit Lupus wurde zwar vermutet, es ließ sich aber ein histologischer Beweis bei der Beobachtung auf Fingers

Abteilung nicht erbringen. Histologisch handelte es sich nämlich nicht um Lupusknötchen, sondern um Granulationsgewebe mit spärlichen, epitheloiden Zellen und äußerst spärlichen Riesenzellen, ein Befund, demgegenüber Ehrmann feststellen konnte, daß sich bei der von ihm veranlaßten Untersuchung histologisch das Bild des Lupus vorgefunden habe. Dieser Fall erscheint im Vergleich mit dem unsrigen geeignet, auf die ganze Frage der amerikanischen Blastomykose ein eigenartiges ätiologisches Schlaglicht zu werfen.

Legt man sich nach dieser kurzen Gegenüberstellung der *Tbc. cutis coll.* sowie des als amerikanische Form der Blastomykose angesprochenen Krankheitsbildes einerseits und unseres Falles andererseits die Frage vor, wie weit man in der Lage sein dürfte, auf Grund der klinischen Beobachtung die Diagnose in der einen oder anderen Richtung zu sichern, so muß dieses, wie ja auch schon von verschiedener Seite betont wurde, unbedingt verneint werden.

Es bleibt nunmehr die Aufgabe, eine Klärung der Differentialdiagnose auf Grund des mikroskopischen Aufbaues dieser entzündlichen Granulationsgeschwülste zu versuchen.

Jadassohn schildert den typischen histologischen Aufbau der *Tbc. cutis coll.* als aus 3 Zonen bestehend. Das Zentrum, welches auch bei guter Schnitttechnik immer mit größeren Lücken durchsetzt ist, besteht zum größten Teil aus degenerierten, polynucleären Leukocyten, mit sehr reichlichem Kerndetritus. Es folgt dann nach außen hin die eigentliche Schicht tuberkulösen Gewebes, nur sind die, dem erweichten Zentrum zunächst liegenden Zellagen häufig schon nekrotisiert. Die übrige Masse dieser Schicht bilden epitheloide Zellen und Riesenzellen in wechselnder Zahl. Weiter nach außen finden sich Lymphocyten und meist nicht sehr reichliche Plasmazellen. Diese sind auch hier wieder besonders im Bereich der Gefäße der Umgebung zu finden. Kollagen und normale elastische Fasern fehlen. Eine Veränderung der Epidermis ist über den tief gelegenen Herden meist nicht vorhanden. Wächst jedoch die Läsion gegen die Oberfläche, so wird das Epithel in der Mitte abgeflacht, während es am Rande sekundäre Wucherungen zeigen kann. Nach dem Durchbruch wächst das Epithel in die Öffnung hinein, es kann auch die Absceßwand z. T. überwachsen und die Wucherungen in der Umgebung können erhebliche Ausdehnung erreichen.

Diese Epithelveränderungen spielen auch bei der Histologie der Blastomycosis americana eine Rolle. Hier handelt es sich um eine außerordentlich hochgradige Wucherung der tiefsten Lagen der Epidermis, die sich in langen Zapfen in die Tiefe erstreckt und überall stark verbreitert ist. Diese Epithelveränderung ist, worauf besonders Buschke in seiner zusammenfassenden Darstellung hingewiesen hat, außerordent-

lich analog dem, was wir bei der Tbc. luposa verrucosa bzw. der Tbc. cutis verrucosa zu sehen gewohnt sind, nur fehlt hier die starke Hyperkeratose. Dagegen macht die Tbc. cutis papillomatosa auch in dieser Hinsicht keine Ausnahme.

Der Papillarkörper und die Cutis zeigen hochgradige Veränderungen: auch das subeutane Gewebe und bei weiterem Fortschreiten die darunter gelegene Muskulatur sind in ganz diffuser Weise kleinzellig infiltriert und weisen eine große Zahl meistens miliarer, selten ausgedehnterer Einschmelzungsherde auf. Solcher miliare Abscesse finden sich nun meist eine ganze Reihe mitten im Epithel. Sie weisen reichlich Fremdkörperriesenzellen auf. Die Bildung von Tuberkeln fehlt in den Fällen reiner Blastomykose vollständig. Wenn in einzelnen Fällen die Autoren auch histologisch eine Kombination mit Tbc. angenommen haben, so erscheint es Buschke überhaupt fraglich, ob einmal eine solche Kombination wirklich vorlag und ob andererseits die gefundenen mikroparasitären Gebilde eine ätiologische Bedeutung gehabt haben.

Stellt man zunächst einmal die Epidermisveränderungen der beiden eben geschilderten Dermatosen einander gegenüber und vergleicht sie mit den eigenen Untersuchungsergebnissen, so läßt sich für sie alle eine wenigstens in bestimmten Stadien vorhandene Übereinstimmung feststellen. Es ist hier vor allem die Epithelwucherung, die bei allen 3 Prozessen eine wichtige Rolle spielt: bei der Blastomykose ein regelmäßiger Befund, bei der Tbc. colliquativa überall dort, wo das entzündliche Granulationsgewebe in die Nähe der Epidermis tritt oder gar nach außen durchbricht und in unserem Falle ebenfalls vorhanden als langausgezogene und breit in die Cutis vorspringende Retezapfen, welche gegen den Papillarkörper scharf durch eine regelmäßige Zylinderzellenlage abgegrenzt sind.

Diese Veränderungen werden weiterhin kompliziert durch das Auftreten von Mikroabscessen, die in der Histologie der Blastomykose eine wichtige Rolle spielen und hier erst neuerdings von Stein als besonders charakteristisch hervorgehoben wurden, ohne daß in ihnen notwendig Hefen beobachtet werden müssen. Derartige Veränderungen dürfen wir nach Jadassohn bei Tbc. coll. wohl regelmäßig überall da erwarten, wo es nach der Perforation ebenso wie beim Lupus zum Hinzutreten banaler Eitererreger mit ihren ulcerationsbefördernden Wirkungen kommt. Man mag erkennen, daß die Epidermisveränderungen nicht für eine endgültige Entscheidung zu verwerten sind, fanden sich doch in unserem Falle ausgedehnte Akanthose der Stachelzellen und miliare Leukoocytenherde nebeneinander vor.

Wie verhält sich es nun bezüglich der differential-diagnostischen Bedeutung der Veränderungen in Cutis und Subcutis, wo sich ja der eigentliche entzündliche Granulationsprozeß abspielt?

Stein hat in seiner 1914 erschienenen Arbeit darauf hingewiesen, daß sich die blastomycetische, entzündliche Granulationsgeschwulst durch besondere Eigentümlichkeiten von der tuberkulösen unterscheidet. Die erstere enthalte äußerst zahlreiche Riesenzellen, daneben aber als besonderes Charakteristicum mitten ins Granulom eingestreute Häufchen polynucleärer Leukocyten nach Art von sogenannten Mikroabscessen. Diese enthielten außerdem rote Blutkörperchen und Fibrinfäden. Verkäsung oder diffuse Nekrose fehlten vollständig, nur stellenweise lagen einzelne schlecht färbbare Zellen neben normal tingiblen Elementen. Diese Feststellung steht im Widerspruch zu der Behauptung Brandweiners, der in einem u. E. allerdings bzgl. der Blastomycetenfrage nicht unbedingt ätiologisch sichergestellten Falle von Folliculitis exulcerans nasi betont, daß die primären Knötchen histologisch reine Rundzelleninfiltrate seien, deren Zentrum eitrigen Zerfall, Nekrose (im Original nicht gesperrt) und Blutung zeige.

Des weiteren ist nach Stein bei der Tuberkulose die Nekrose viel kompakter, das Infiltrat sehr gefäßarm, sein Aufbau einfacher, weil ärmer an Zellformen. Polynucleäre Leukocyten sind auch im Tuberkel nur vereinzelt, nie in Form von Mikroabscessen zu sehen. Es kommt hinzu, daß sich in den Gewebsschnitten bei den Blastomykosen in wechselnder Menge die charakteristischen Parasiten finden, wobei allerdings festgestellt werden muß, daß diese in einzelnen Fällen nur äußerst spärlich und manchmal überhaupt nicht zu finden waren. Aber von diesem mikroskopischen Nachweis der Parasiten ganz abgesehen, dürften die Steinschen Annahmen, so sehr sie auch für die voll entwickelten charakteristischen Fälle den Tatsachen entsprechen mögen, nicht immer den differential-diagnostischen Erfordernissen gerecht werden können. Stein hat seine oben angeführten differential-diagnostischen Kriterien ganz allgemein für Granulationsgeschwülste aufgestellt, die durch menschenpathogene Hyphomyceten hervorgerufen werden, insbesondere betont er ausdrücklich, daß das durch das Sporotrichon Beurmanni verursachte „Sporotrichom“ ein ganz identisches Aussehen bietet. Wie schon gesagt, für klinisch und histologisch ausgesprochene Fälle von Mykosen mag das zutreffen. Aber für diejenigen Erkrankungsformen, die differential-diagnostisch Schwierigkeiten, namentlich hinsichtlich ihrer Abgrenzung gegenüber den verschiedenen Tuberkuloseformen machen, dürften die histologischen Kriterien allein nicht ausschlaggebend sein. Betont doch selbst Jadassohn, ein so ausgezeichneter Kenner der Histopathologie der Tuberkulose, daß neben der außerordentlichen klinischen Ähnlichkeit des tuberkulösen mit dem mykotischen, insbesondere dem sporotrichotischen Gumma auch alle histologischen Unterschiede schwankend sind. Lewandowsky charakterisiert zwar, ähnlich wie Stein die Blastomykose, das typische

sporotrichotische Gumma durch einen Aufbau aus 3 Zonen — von außen nach innen 1. Lymphocyten und Plasmazellen, 2. epitheloide- und Riesenzellen, 3. Polynucleäre und Makrophagen. Er hebt ferner hervor, daß sich besonders das Zentrum der Granulationsgeschwulst von der Tbc. coll. durch das Fehlen jeder massigen Nekrose unterscheidet, die Leukocyten besser erhalten und vielfach auch noch Reste von Bindegewebe und elastischen Fasern vorhanden sind. Dann aber betont er ausdrücklich, daß dieses Bild keineswegs immer typisch ist und in vielen Fällen durchaus „tuberkuloid“ werden kann. Und was das vollständige Fehlen von Verkäsung und diffuser Nekrose als besonderes Kennzeichen der „Mykome“ betrifft, so muß hier daran erinnert werden, daß de Beurmann selbst solche Erweichungen beschrieben hat, wenn er sie auch als oberflächlicher und weniger vollständig denn beim Skrophuloderm bezeichnet. Eine besondere Beleuchtung gibt diesen Fragen noch eine Äußerung Lubarschs, der bezüglich der Nekrosen bei Tuberkulose in Aschoffs Lehrbuch ausführt: „Da diese Verkäsung aber erst allmählich im Tuberkel zur Ausbildung kommt, ist es selbstverständlich, daß nicht alle Tuberkelpilzknötchen diese Veränderung aufweisen und daß wir bei den verschiedensten tuberkulösen Affektionen Tuberkel zu Gesicht bekommen, die der Verkäsung noch nicht anheimgefallen sind und dann schwer von Knötchen anderer Ätiologie unterschieden werden können.“

Der Versuch einer ätiologischen Klärung durch den Nachweis der Tuberkelbacillen im Schnitt mag für positive Befunde ausreichen, für die übergroße Zahl der Fälle jedoch, wo ein solcher Nachweis nicht zu führen ist, wäre damit nichts gewonnen.

Kurz hingewiesen wurde schon auf die wenig entscheidende Bedeutung des Nachweises der Hefen im Gewebe. — Die Parasiten finden sich nach Buschke bei der amerikanischen Form — die ja allein für uns hier in Betracht kommt — nur in sehr spärlicher Zahl, und zwar entweder innerhalb der Riesenzellen oder innerhalb der Abscesse außerhalb der Riesenzellen oder tief in den Infiltraten. In der Epidermis selbst scheinen sie frei nicht vorzukommen, sondern höchstens wieder in den interepithelialen Abscessen. Hier gilt das oben für den Tuberkelbacillus Gesagte in noch weit höherem Maße, indem sogar der positive Befund irgendeine Entscheidung für die Ätiologie des vorliegenden Prozesses nicht zu erbringen vermag. Buschke, dem wir ja die Grundlage der Blastomykosenforschung in erster Linie verdanken, betont zwar in seiner nunmehr allerdings schon über 15 Jahre zurückliegenden Monographie, daß eine zufällige Kombination von Hauttuberkulose mit Oidien, wie das mehrfach von zweifelnden Gegnern behauptet wurde, vollkommen ausgeschlossen erscheine, wenn man bedenke, daß bei sonstiger Tbc. verrucosa cutis niemals derartige Gebilde gefun-

den worden sind, wir glauben aber nunmehr durch unsere Untersuchung einen Gegenbeweis in dem Sinne geführt zu haben, daß wenigstens für die *Tbc. cutis coll.* — und auch für diese wurde ja die klinische Übereinstimmung mit der *Blastomycosis americana* betont — diese Annahme heute nicht mehr zu Recht besteht.

Wenn man berücksichtigt, daß in unserem Falle sämtliche klinischen histologischen und scheinbar auch bakteriologischen Bedingungen für die Annahme einer echten Blastomyceteninfektion vorgelegen haben, und daß nur der Ausgang des Tierexperimentes — Implantation von excidiertem Gewebsmaterial — uns schließlich auf die ätiologisch richtige Fährte geführt hat, so muß man zugeben, daß nicht Histologie oder gar Klinik, sondern lediglich die Bakteriologie, und zwar das Tierexperiment, und dieses wiederum in seiner Einstellung auf die bekannten chronisch wirkenden Entzündungserreger, insbesondere den Tuberkelbacillus, in der Lage ist, eine endgültige Entscheidung herbeizuführen.

Diese Feststellung leitet zu der letzten, aber wichtigsten Frage über: Wie weit sind in den bisher veröffentlichten Fällen von Hefe-erkrankungen der Haut (*Blastomycosis americana*) diese als echte Blastomykosen anzuerkennen?

Wie eingangs schon geschildert, fanden sich beim Patienten Sch. im auf Druck aus einzelnen Hautperforationen austretenden Eiter an Hefezellen erinnernde Gebilde. Da jedoch neben zahlreichen Lymphocyten auch Riesenzellen beobachtet wurden, erschien die Färbung dieses Ausstrichsmaterials auf Tuberkelbacillen geboten. Das Ergebnis war negativ. Trotzdem wurde beschlossen, das operativ gewonnene Gewebsmaterial auf Blastomyceten und Tuberkelbacillen zu verarbeiten.

Das aus den tiefsten Gewebsschichten gewonnene, soweit erkennbar mit der äußeren Haut nicht in Verbindung stehende Material wurde mit der Schere zerkleinert, zwischen Pinzettenbranchen gequetscht und — um die vermuteten Hefezellen rein zu züchten — auf folgende Nährböden verimpft. Schrägagar, Agar in hoher Schicht, Bierwürzeagar in Röhrchen (schräg) und in Petrischalen ausgegossen, Löffler-serumröhrchen und Bouillonröhrchen. Die beimpften Petrischalen kamen in eine feuchte Kammer. Von jeder Sorte wurden beimpfte Nährböden bei 37° und 23° bebrütet. Nach 24 Stunden waren alle Nährböden steril, desgleichen erschienen sie nach 2—5 Tagen steril. Der sterile Befund des Schrägagars, der Serumröhrchen und der Bouillon bewies uns, daß keine äußeren Verunreinigungen oder solche, die von der Haut des Patienten oder von dem der Haut benachbarten Gewebe stammten, vorhanden waren.

Vom 6. Tage an zeigte sich, aber nur auf den bei 23° gehaltenen Kulturen, auf einem Bierwürzeschrägagarröhrchen und zwei Bierwürzeagarpetrischalen eine nunmehr von Tag zu Tag zunehmende Vergrößerung

der auf der Oberfläche liegenden aufgeimpften Gewebsetszen mit immer deutlicher werdender Rosaverfärbung. Die mikroskopische Untersuchung dieses Wachstums ergab eine Hefe.

Kulturell verhielt sich dieselbe folgendermaßen: Bei 37° wuchs sie in Reinkultur auf allen Nährböden ziemlich spärlich, bei 23° auf folgenden Nährböden in den ersten Generationen erst spärlich und langsam, nach mehrmaligem Überimpfen aber üppig in 48 Stunden. Voraussetzung war Anwesenheit von reichlich Feuchtigkeit, die durch Zusatz von je 1 ccm steriler Bouillon zu den Schrägröhrchen erreicht wurde. Auf Schrägagar, Bierwürzeagar und Löfflerserum bildete sich ein undurchsichtiger, dicker, feucht glänzender, rosa leuchtender, etwas zäh fadenziehender Belag. Die leuchtende Rosafarbe entwickelte sich am kräftigsten auf den Löfflerserumröhrchen an der Grenze von Nährboden und Kondenswasser. In Bouillon zeigte sich ein zusammenhängender, beim Aufwirbeln fadenziehender Bodensatz von leicht graurosa Färbung. Die überstehende Bouillon blieb klar, eine Kahlhaut bildete sich nicht auf der Oberfläche. Maltose, Saccharose, Lactose wurden zersetzt. Anaerob wuchs die Hefe nicht.

Von 8tägigen Reinkulturen fanden sich in gefärbten und ungefärbten mikroskopischen Präparaten Hefezellen in der Größe von 8–10 μ mit zahlreicher Sprossung.

Um die Tierpathogenität zu prüfen, wurde von 8tägigen gut durchgeschüttelten Bouillonkulturen weißen Mäusen 1 ccm je in die Schwanzvene, subcutan und intraperitoneal eingespritzt. Die Tiere zeigten während der Beobachtungszeit keinerlei Erkrankungszeichen. Sie wurden nach 12 Wochen getötet und wiesen keinen pathologischen Befund auf. Mäuse wurden gewählt, weil sie nach Rabinowitsch besonders günstig als Versuchstiere für Hefen zu sein scheinen.

Da uns die Rosahefe als Saprophyt bekannt ist und in der Literatur nur von Vuillemin und Legrain (zit. nach Buschke) über einen Fall von pathogener Rosahefe berichtet ist, außerdem unsere Tierversuche negativ ausgefallen sind, so legten wir uns die Frage vor, ob es sich bei unserem Befunde nicht etwa um eine Laboratoriumsverunreinigung handeln könne. Dagegen spricht: 1. der Befund von hefeähnlichen Zellen im Krankheitsprozeß des Patienten und 2. das Wachstum der Hefen auf den Ausgangskulturen, und zwar auf drei verschiedenen, ausgehend von den aufgeimpften Gewebsetszen, 3. daß keine einzige zu gleicher Zeit angelegte Kultur mit Material eines zweiten ganz ähnlichen Falles, der sich auch durch den Tierversuch als Tuberkulose herausstellte, bei dem aber im Ausgangsmaterial keine Hefezellen mikroskopisch nachgewiesen waren, Hefen als Ergebnis hatte, sondern daß alle diese Kulturen, wie die übrigen des Falles Sch., steril blieben.

Wenn wir uns nun dem Vorgehen vieler Autoren angeschlossen hätten, würde trotz des negativen Tierversuches an den Mäusen der histologische und bakterielle — mikroskopische und kulturelle — Nachweis der Hefen zur Diagnose Blastomykose genügt haben.

Gleichzeitig mit der Anlage der Kulturen waren aber zwei Meerschweinchen subcutan an der rechten Unterbauchseite mit aus der Tiefe stammenden Gewebsstückchen des Patienten Sch. geimpft. Im Laufe der nächsten Wochen vergrößerten sich bei beiden Tieren die Kniefaltendrüsen. Nach 6 Wochen wurden die Tiere getötet. Die Sektion ergab bei beiden: Rechte Kniefaltendrüse etwa haselnußgroß, linke kirsch kerngroß. Peritoneum war glatt und spiegelnd, in der freien Bauchhöhle fand sich kein Erguß. Die Milz war bei beiden Tieren mäßig vergrößert und mit einzelnen stecknadelkopfgroßen Knötchen durchsetzt. Die Substernaldrüsen sind stark vergrößert, die Brusthöhle ohne Erguß, die Lungen gut verschiebbar und zeigen einzelne Knötchen. Mikroskopisch fanden sich in den Drüsen zahlreiche, in den Milzen spärliche Tuberkelbacillen. Um festzustellen, ob es sich um den humanen oder bovinen Typus des Tuberkelbacillus handele, da ja das Krankheitsbild beim Patienten ungewöhnlich verlaufen war, wurden mit der Milz ein Kaninchen und ein Meerschweinchen geimpft. Außerdem wurde der Tuberkelbacillenstamm aus den Drüsen und der Milz reingezüchtet. Die Tierversuche und die Kulturen sprachen für den Typus humanus.

Es ist nicht möglich, in diesem Zusammenhang die ganze Blastomykosefrage besonders vom bakteriologischen Standpunkt aus kritisch zu betrachten. In den meisten Arbeiten sind die Mitteilungen über die beobachteten Hefen nicht sicher genug. Wenn kein Kulturergebnis vorlag, ist eine Einordnung in die von Buschke aufgestellten Gruppen von 1. durch eigentliche Hefen hervorgerufenen Affektionen des Menschen und 2. von Oidiomykosen — bisher auf Nord- und Südamerika beschränkt — nicht möglich. Stein hat diese beiden Gruppen bestätigt und verlangt, daß der Name Blastomykose nur für die durch echte Hefearten bedingten Affektionen zu reservieren sei. Er kommt zu dem Ergebnis, daß die „bloße Anwesenheit von Hefen im Eiter oder im Gewebe geschwüriger Zerfallsprozesse an Nase und Wangen noch lange kein Beweis für deren blastomykotische Genese sei“. Wir müssen noch einen Schritt weiter gehen und sagen, selbst Hefereinkultur ist noch nicht beweisend, wenn die Tierversuche negativ ausfallen, außer wenn es sich um völlig eindeutige Fälle handelt, wie die von Buschke-Busse, in dem sogar eine Reinfektion der Patientin mit eigenem Hefestamm gelang (Curtis, Hudelo-Rubens, Duval-Laederich).

Buschke sieht die Berichte von Marzinowski und Bogrow, Fabry und Kirsch, Samberger, Dubreuilh, Finger und Brand-

weiner, Oppenheim und Löwenbach nicht als beweisend an. Wir stimmen dem zu. Haben doch z. B. Löwenbach und Oppenheim trotz Lupusverdacht keinen Tierversuch zum Ausschluß von Tuberkulose gemacht und kamen ebenso wie z. B. Fabry und Kirsch und Brandweiner zur Diagnose Blastomykose bei negativem Hefezüchtungsversuch.

Erinnert sei in diesem Zusammenhange noch einmal an die von einem von uns (Gans) schon verwertete Beobachtung von Ehrmann, die einen früher Fingerschen Patienten betraf. Wenn wir nun auch noch berücksichtigen, daß bei Hansemanns Fall von Blastomykose des Zentralnervensystems Lungentuberkulose und tuberkulöse Meningitis, im Falle von Türk eine Lungen- und Drüsentuberkulose, im Falle von Versés generalisierter Blastomykose Spitzentuberkulose und doppelseitige tuberkulöse Pleuritis und Miliartuberkulose in der Milz vorlagen, dann muß man mit Türk in Erwägung ziehen, inwieweit die Hefe einschleppungen sekundär bedingt sind. Versé kommt zu dem Ergebnis, daß für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes die vorhergehende konsumierende tuberkulöse Infektion, welche das Haften der Hefe offenbar erst ermögliche, wichtig sei.

Sehen wir von den mit Blastomykose komplizierten Tuberkulosen oder von den mit Tuberkulose komplizierten Blastomykosen, die zum Tode führten, ab, weil es sich nicht um reine Krankheitsbilder handelt, die man also auch nicht als Blastomykosen ansprechen kann, dann werden wir bei der Häufigkeit der tuberkulösen Hauterkrankungen und Spärlichkeit von Hefebefunden als alleiniger Ursache von Dermatosen mit der Diagnose Blastomykose bei Hauterkrankungen zurückhaltend sein, bis durch eingehende Versuche in jedem Falle das Vorhandensein von Tuberkulose ausgeschlossen ist. Daß zur Diagnose Blastomykose, auch wenn Tuberkulose ausgeschlossen ist, keineswegs der mikroskopische Befund von hefeähnlichen Zellen im Krankheitsprozeß genügt, sondern daß auch immer Reinkultur gefordert werden muß, ist selbstverständlich. Bei den sich stark widersprechenden Angaben in der Literatur über die Pathogenität der Hefen für Versuchstiere ist es nicht möglich, aus der Tierpathogenität, wenn es sich z. B. nur um die bekannte Tumorenbildung handelt, Rückschlüsse auf die Pathogenität für den Menschen zu ziehen, insbesondere dann nicht, wenn beim Menschen klinisch völlig abweichende Krankheitsprozesse vorliegen, aus denen die Hefen reingezüchtet sind. Gerade die Spärlichkeit der bisher beschriebenen Hautblastomykosen gibt zu denken, wenn man berücksichtigt, wie häufig Hefepilze als Saprophyten bei allen möglichen anderen Hauterkrankungen sind. Auf diese Dinge ist insbesondere von Plaut und auch von Darier hingewiesen worden. Der letztere neigt sogar zu der Annahme, daß die als reine Blastomykosen des Men-

sehen beschriebenen Fälle eher durch sekundäre Hefeinfektionen bedingt seien, die sich auf ulceröse Prozesse irgendwelcher Art aufgepfropft haben.

Werfen wir an der Hand von Krause — eines Schülers Unnas — kritischer Sichtung noch einen kurzen Blick auf die amerikanischen Fälle von Gilchrist'scher Krankheit, von denen, wie Buschke sagt, leider eine Anzahl von Fällen nicht genau genug bearbeitet ist. Krause kommt zu dem Ergebnis, daß der Morbus Gilchrist ätiologisch nicht auf die Wucherungen von Hefepilzen zurückzuführen ist; daß er vielmehr seinem histologischen Bilde und seinen klinischen Eigentümlichkeiten entsprechend als neoplastische Epithelerkrankung anzusehen sei. Klinisch rufen diese Fälle den Eindruck einer Tuberculosis verrucosa cutis hervor.

Soweit aus der zugänglichen Literatur ersehen werden konnte, ist in allen diesen Fällen das Vorhandensein von Tuberkulose durch Tierversuche nicht ausgeschlossen worden.

Aus unserem Befunde und der recht mangelhaften Stütze auf bakteriologischer Grundlage, die bisher manche angeblichen Fälle von Blastomykose gefunden haben, ist die Forderung abzuleiten, daß zur Sicherung der Diagnose ganz besonders neben den verschiedenen anderen Dermatosen die Tuberkulose bakteriologisch und durch Tierversuch auszuschließen ist.

Literatur.

Aschoff, Lehrbuch der Pathologie. IV. Aufl. 1919. — Brandweiner, A., Zur Frage der Blastomykose der Haut und über ihre Beziehungen zur Folliculitis exulcerans serp. nasi. Dieses Archiv 71. — Buschke, Die Blastomykose. Dieses Archiv 68 und 69. — Ders., Über menschliche und tierische Sproßpilzmykosen. Dieses Archiv 47. 6. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Straßburg, 1898. — Busse, Die Sproßpilze im Kolle-Wassermann. Bd. 1. — Curtis, Contributions à l'étude des saccharomycoses humaines. Ann. de l'inst. Pasteur. 1896. — Dubreuilh, De la blastomycose cutanée. 5. internationaler Dermatologen-Kongreß. — Darier, zit. nach Brocq: Traité de dermatologie pratique. Paris 1907. — Duval und Laederich: Contribution à l'étude des blastomycoses. Ann. de parasitol. 1910. — Dies., La mycose de Gilchrist. Rev. de méd. T. 29. 1909. — Ehrmann, Demonstration in der Wiener med. Gesellschaft 7. III. 1906. Dieses Archiv 82. — Finger, Blastomycosis cutis chronica. Iconografia dermatol. 1906. — Gilchrist-Rixford, Two cases of protozoic infection etc. John Hopkins Report 1896. — v. Hansemann, Über einen Fall von Hefeekrankung. Versammlung deutsch. Naturforscher und Ärzte. 1905. — Jadassohn, Die Tuberkulose der Haut. Mraceks Handbuch. Wien 1907. — Kaposi, Über einige ungewöhnliche Formen von Acne (Folliculitis). Dieses Archiv 26. 1894. — Krause, Die sog. Blastomykosen der Haut. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 41. — Lewandowsky, Die Tuberkulose der Haut in: Enzyklopädie der klinischen Medizin. Berlin 1916. — Löwenbach, Zur Kenntnis der Hautblastomykose. Dieses Archiv 72. — Löwenbach und Oppenheim, Beitrag zur Kenntnis der Hautblastomykose. Dieses Archiv 69. — Lucasiewicz,

Folliculitis exulcerans. Dieses Archiv. 1891, Ergänzungsheft 1. — Marziniowski und Bogrow, Die Blastomyceten und ihre Beziehung zu Hautkrankheiten. Dieses Archiv **86**. — Méneau, Sur la blastomycose cutanée. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1902, S. 578. — Möller, Eine ungewöhnliche Form von Acne. Hygiea 1895. — Montgomery und Ricketts, Three cases of blastomycetic infection of the skin etc. Journ. of cut. gen.-ur. diseases. 1901. — Plaut, Blastomykosen in Kraus-Brugsch: Pathologie und Therapie. Bd. II, 2. — Oppenheim, Hautblastomykose. Wien. med. Presse. 1905. — Rabinowitsch, Untersuchungen über pathogene Hefearten. Zeitschr. f. Hyg. **21**. — Sabouraud, Les levures et blastomycoses. La Pratique dermatol. T. **1**. — Samberger, Dermatitis blastomycetica. Arch. bohém. de méd. clin. T. 5. 1904. — Stein, Die amerikanische Form der Blastomykose etc. Dieses Archiv **120**. — Türk, Ein Fall von Hefeinfektion (Saccharomykose) der Meningen. Arch. f. klin. Med. **90**. 1907. — Versé, Über einen Fall von generalis. Blastomykose beim Menschen. Verhandlungen der deutsch. Pathologischen Gesellschaft. München. 1914. — Wende, Nodular tuberculosis of the hypoderm. (Zit. nach Zieler.) — Zieler, Hauttuberkulose und Tuberkulide in Jesioneck, Ergebnisse usw. Bd. 3.

(Aus der Böhmisches Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand: Prof. Dr. Fr. Šamberger].)

Röntgenstrahlenwirkung auf Psoriasis.

Von

Dr. Karl Gawalowski,

Assistent der Klinik.

Mit 2 Textabbildungen.

Als Bruno Bloch auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden 1911 über Diathesen in der Dermatologie und schon damals über allergische Umstimmung der Haut sprach, schloß er mit den Worten „Tatsachen müssen an die Stelle der Hypothesen treten, langfristige Beobachtungen und gut fundierte Theorien!“¹⁾. — Der Weltkrieg hinderte die Untersuchungen, und so kann wohl heute jede Beobachtung als Stütze neuer Gedanken förderlich sein. Vielleicht finden daher folgende Zeilen Beachtung.

Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf Psoriasis findet man in dermatologischen und röntgenologischen Büchern und Aufsätzen nicht viel. Die meisten Autoren begnügen sich mit der Annahme, daß Akanthose und Parakeratose die Epidermiszellen radiosensibler macht. Für die Akanthose ist dies nach dem ersten Satze des Gesetzes Bergonnié-Tribondeau (größere reproduktive Kraft) zweifellos richtig. Warum aber die Parakeratose? Bedeutet sie erhöhte Vitalität? Und wie wirken die Röntgenstrahlen? Lähmend oder durch Zerstörung? Alle diese Fragen verdienen wohl im Lichte der neueren histologischen Untersuchungen, besonders der von Haslund²⁾, und klinischen Arbeiten, hauptsächlich der von Šamberger³⁾, betrachtet zu werden.

Um die eventuelle Wirkung auf das Blut bei Bestrahlung großer Flächen mit harten Strahlen zu kontrollieren, wählten wir Psoriasisfälle aus, die allgemein ausgebreitet waren. Das Resultat soll später mitgeteilt werden. Die bei diesem Anlasse erhobenen klinischen und histologischen Befunde können als Ausgangspunkt der Erwägungen dienen. Die Untersuchung der röntgenbestrahlten Psoriasishaut von Scholtz⁴⁾ aus dem Jahre 1901 enthält natürlich keine genauen Dosierungsangaben, neuere sind mir nicht bekannt.

Bei einem Falle wurde bestrahlt an den Gliedern ohne, am Rumpf mit Filter. Ohne Filter am 1., 8. und 22. Tage bei 8 Benoist (HW 1,6) mit je $\frac{1}{3}$ Sabouraud-Noiré, Fokushautdistanz 24 cm, Felddurchmesser 11—12 cm, MA 2. Am Stamm,

von wo die beigegebenen Bilder stammen, wurde mit 1 Volldose SN bei 8 Benoist 1 mm Al (HW 2) unter denselben Kautelen bestrahlt. Messung durch Originalradiometer. Kontrolle durch Intensimeter nach Fürstenau und Umrechnungstafel nach Mayer F. M. Apexinstrumentarium, Siederohr Watt.

An den Gliedern des Pat. (V. M., 20 J., Arbeiter, Anamnese belanglos, Psor. univers. annul.) wurde zuerst am 10. Tage auffallendes Abblässen der Papeln beobachtet, der ein langsames Abflachen folgte. Gleichzeitig wurden die Schuppen fester und in toto leichter ablösbar. Die früher überall auftretenden punktförmigen Blutungen fehlen. Dabei beginnt leichte Pigmentierung um die Effloreszenzen, die später dunkler wird. Am 28. Tage lösen sich ohne jede Salbenbehandlung die letzten Schuppen im Bade ab.

Am Stamme tritt, außer lebhaft roter Pseudoreaktion am 1. und 2. Tage, vom 7. Tage an Abblässen der Papeln, rasches Abflachen und bald Abschuppung ein. Starke Pigmentierung auch der gesunden Umgebung folgt.

Histologisch wurden untersucht zwei Papeln derselben Gruppe am Rücken, eine vor, die zweite am 13. Tage nach Bestrahlung. Vor der Behandlung: Mächtige Parakeratose, fast alle Hornzellenumrisse erhalten, mit färbbarem flachen Kern. Die Körnerschicht enthält wenige feine Keratohyalinkörnchen, meistens nur in einer Zellenreihe. Ödem der Stachelschichtzellen deutlich ausgeprägt. Die Basalzellen in lebhafter Proliferation, Papillen schmal, in den unteren Partien mit starker Zellinfiltration. Die suprapapilläre Schicht enthält 5—12 Zellreihen. Im Corium große Wanderzellenhaufen. In der Epidermis sind an zwei Stellen Leukozytenhaufen („Epidermoidalabscesse“) zu finden, sonst nur vereinzelte Leukozyten (s. Abb.).

Nach der Röntgenbestrahlung ist in der Hornschicht nur hier und da in der obersten Lage ein Zellkern zu sehen. Die Körnerschicht ist sozusagen vollgestopft mit Keratohyalinschollen. Mit Pikrocarmin ist Eleidin nachweisbar. Auffallend ist die verminderte Infiltration im Corium — fast das einzig Pathologische. Auf die Röntgeneinwirkung deuten nur hier und da gequollene Kerne der Basalzellen hin, eingeschattenhaft gefärbte Kerne der Rete schicht und das reichliche, meistens intracellulär gelegene feingekörnte Pigment in den Basalzellen und im Corium.

Wenn wir die Psoriasis auf Grund der großen histologischen Arbeiten Munros, Sabourauds und Haslunds (l. c.) sowie der scharfen klinischen Beobachtungen Sambergers³⁾ als eine chronische eitrige Entzündung betrachten, welche ihre klinische und histologische Eigenart der parakeratotischen Diathese verdankt, müssen wir uns die Wirkung kleiner Röntgendosen als Reiz-, nicht als Zerstörungswirkung vorstellen.

Die in ihrer Vitalität konstitutionell geschädigte Epidermis reagiert auf eingedrungene entzündungserregende Keime auf zweierlei Art: Erstens durch stärkere Proliferation der Basalzellen und mangelhafte Verhornung, zweitens durch Heranziehung der Hilfskräfte der Entzündung. Ersteres kommt ihr zugute. Die reaktiven Epidermoidalabscesse werden rasch in der Hornschicht begraben, und nicht wie sonst durch sie zurückgehalten. Die Röntgenbestrahlung in kleinen Dosen kann die Tätigkeit der Zellen anregen, solange sie keine degenerative Wirkung auf die Zellkerne [Rost⁵⁾] ausübt. Die mehr radiosensiblen Basalzellen verlangsamen die Proliferation, sie werden leicht

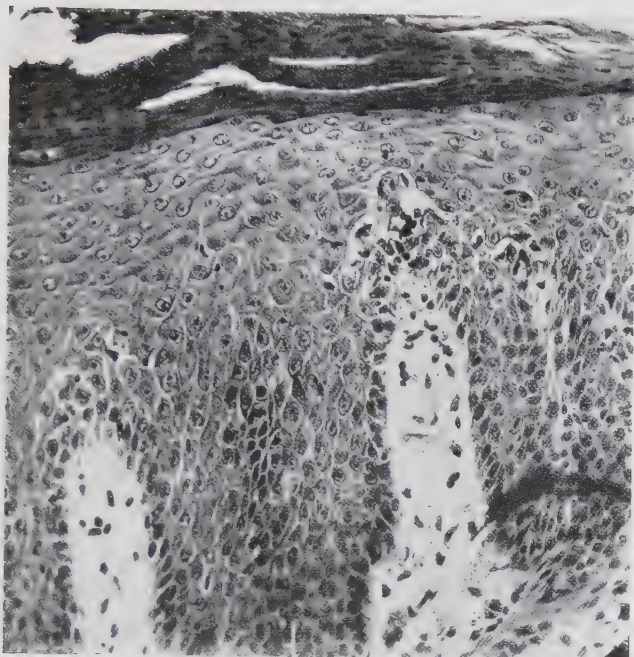


Abb. 1.

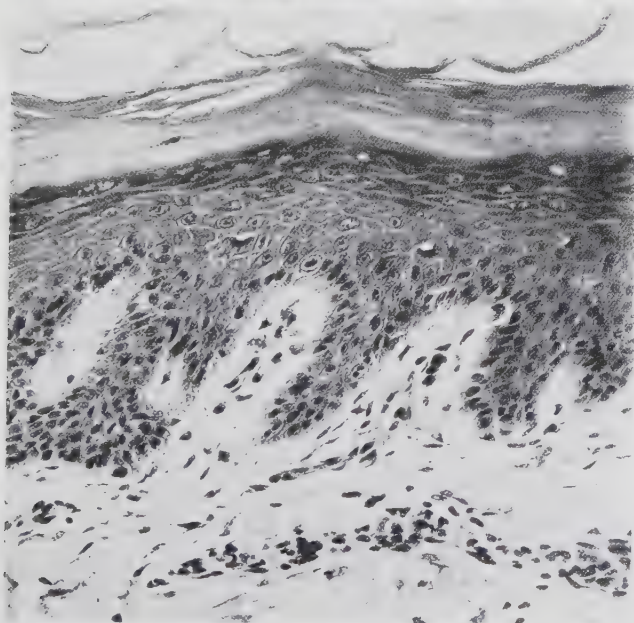


Abb. 2.

Mikrophotographie H. J. Rejsek.

geschädigt — alles andere wird aber angeregt. Daher die Beseitigung der verminderten Vitalität, welche vor dem zur Parakeratose geführt hat. Der Verhornungsprozeß wird wieder normal. Daher auch die vermehrte Pigmenterzeugung (Meirowski-Theorie). Da aber einzelne Zellen doch geschädigt werden, wie es bei nichthomogenen Strahlen infolge Fleckwirkung selbstverständlich ist und wie auch das histologische Bild zeigt, müßte auch stellenweise reaktive Infiltration stattfinden. Durch diese Vermehrung der Infiltration und Sperre des Abschubes durch festere Hornschicht sollte es nun zu größeren Infiltraten in der Epidermis kommen. — Wenn auch nicht zu makroskopischen Abscessen, müßten doch zumindest die Papeln mehr entzündlich, d. h. röter erscheinen.

Klinische Symptome und parallel das mikroskopische Bild zeigen aber gerade das Gegenteil: die Entzündung wird geringer. Es mußte daher die Einwirkung der entzündungserregenden Keime ausgeschaltet werden, u. zw. entweder durch Abtötung durch die Strahlen, oder es mußte eine unsichtbare Abwehrreaktion stattfinden. Erstere Möglichkeit erscheint bei den angewandten Dosen auf Grund zahlreicher Experimente verschiedener Autoren (Beer und Schulz, Bergonnié seien genannt) ausgeschlossen. Bleibt nur die zweite: Die Vitalität der gefährdeten Zellen wurde erhöht, Hilfskräfte sind entbehrlich geworden. Eine noch einfachere Erklärung wird aber möglich, wenn wir der Hypothese einer inneren Sekretion der Haut gedenken, welche Bloch⁶⁾, Hoffmann⁷⁾ und Merck⁸⁾ aufgestellt haben. Bloch hat sogar die lokale Cellularimmunität gegen Trichophyton experimentell übertragen können. Es ist sicher denkbar, daß auch gegen pyogene Keime lokale Schutzkörper gebildet werden können. Die nicht ganz geklärten serologischen Verhältnisse gestatten wohl diese Deutung, die noch mehr an Wahrscheinlichkeit gewinnt, wenn wir der guten Erfolge der Röntgenbehandlung bei Sycosis staphylogenes und Acne gedenken. Auch die allgemein bekannte Tatsache, daß sekundäre Pusteln bei geröntgten Ekzemen rasch eintrocknen, könnte verwertet werden.

Wir können also folgern: Die Behandlung der Psoriasis durch kleine Röntgenstrahlendosen wirkt in drei Richtungen: erstens hebt sie die Vitalität der konstitutionell dyskratischen Epidermis, und führt so statt zur Parakeratose wieder zu normaler Verhornung. Zweitens hebt sie die natürliche Resistenz der Zellen, und drittens regt sie die innere Sekretion lokaler Schutzkörper an.

Ein Beweis für diese Erklärung ist, daß höhere Dosen, welche nicht mehr anregend, sondern schädigend wirken, das Aufschießen neuer Efflorescenzen in der Umgebung alter bewirken, wie es ja oft klinisch beobachtet wurde und nachdrücklich von Hoffmann⁹⁾ betont wird.

Die dyskratischen Hautstellen reagieren auf das entzündungserregende Agens, hier Röntgen, ebenso wie es für andere Ursachen Šamberger bereits erklärt hat³⁾.

In diesem Lichte erscheint es nun auch begreiflich, warum wir die Rezidive durch Röntgenbehandlung nicht verhüten können, wohl aber aufschieben durch prophylaktische Bestrahlung [nach 3 Wochen $\frac{1}{2}$ SN, Hoffmann⁹⁾]. Die Dauerwirkung kleiner Dosen ist zeitlich beschränkt. Nach Abklingen der Wirkung reagiert die parakeratotisch dyskratische Haut auf einen neuen Angriff wieder mit Psoriasis, anstatt mit banalen, evtl. eitrigen Formen — um so mehr, da auch die Schutzkörperbildung wieder aufgehört hat. Ob nun nach Freund¹⁰⁾ die Schuppen blutig abgekratzt werden, oder nach F. M. Meyer¹¹⁾ härtere Strahlen verwendet werden — Rezidive können wir ebensowenig verhüten, wie wir es durch Salben können.

Wenn auch eingehendere, besonders histologische Untersuchungen notwendig sind, um die Röntgenwirkung während der Latenzzeit zu kontrollieren, erscheint doch der geschilderte Gedankengang eine kräftige Stütze einerseits der Bloch-Hoffmannschen Annahme, andererseits von Šambergers These:

„Die Psoriasis ist m. A. nach eine eitrige Dermatitis, die durch einen beliebigen, die Epidermis schädigenden und irritierenden Reiz bei einem Menschen mit parakeratotischer Diathese hervorgerufen werden kann, die einzig und allein die Ursache dessen ist, daß auf der kranken Haut nicht die banalen eitrigen, sondern die typischen psoriatischen Efflorescenzen entstehen.“ Und weiter „die parakeratotische Diathese ist nämlich eine Dyskrasie der zur Keratinisation bestimmten epithelialen Zellen“ (Dermatol. Wochenschr. 1918, S. 715).

Literatur.

- ¹⁾ Dieses Archiv **109**, 527. 1911. — ²⁾ P. Haslund, Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis. Dieses Archiv **114**, 427. 1913. — ³⁾ F. Šamberger, Ein bis jetzt unbeschriebenes Symptom der Psoriasis usw. Dermatol. Wochenschr. **67**, 687. 1918. — ⁴⁾ W. Scholtz, Über den Einfluß der Röntgenstrahlen usw. Dieses Archiv **59**, 259. 1901. — ⁵⁾ G. A. Rost, Wirkung von Röntgenstrahlen usw., Strahlentherapie **6**, 269. 1915. — ⁶⁾ Br. Bloch, Stoffwechsel- und Immunitätsprobleme in der Dermatologie. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1917, Nr. 31, S. 993 (bei Hoffmann, Nr. **39** bei Christen, J., 1919 durch Druckfehler falsch zitiert). — ⁷⁾ E. Hoffmann, Über Esophylaxie usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 45. — ⁸⁾ Siehe Merck, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 4. — ⁹⁾ Hoffmann, Bedeutung der Strahlenbehandlung usw. Strahlentherapie **7**. 1916. — ¹⁰⁾ L. Freund, Röntgenbehandlung der Psoriasis, Strahlentherapie **6**, 485. 1915. — ¹¹⁾ F. M. Meyer, Zur Anwendung der Röntgenstrahlen. Strahlentherapie **5**, 228. 1914.

Mai 1920.

(Aus der Anatomie des Hafenkrankenhauses in Hamburg [Prosektor: Dr. A. V. Knack].)

Über die Beziehungen zwischen der Farbe des Kopfhaares und der langen Körperhaare in ihrer Bedeutung für die gerichtliche Medizin.

Von

Dr. W. Gieseler,
Assistent der Anatomie.

Anläßlich eines Falles von Leichenzerstückelung, der in Hamburg 1913 zu Beobachtung kam und von Maes 1915 (Arch. f. Kriminalanthr. Bd. 63) eingehend beschrieben wurde, tauchte die Frage auf, ob ein Mensch mit schwarzem Kopfhaar blonde Achselhaare haben könnte. Die vorliegende Literatur gab seiner Zeit über diese Frage keinen Aufschluß, und Groß erklärte in seinem Nachwort zu der Arbeit von Maes das Fehlen jeder Zusammenstellung über die Färbungen der Körperhaare in ihren Beziehungen zur Farbe der Kopfhaare für einen empfindlichen Mangel unserer gerichtlich-medizinischen Literatur. Erneut empfanden wir diesen Mangel, als hier im August 1919 ein weiterer Fall von Zerstückelung vorkam, der bisher noch keine Aufklärung gefunden hat.

Die Auffindung und Einlieferung der Leichenteile erfolgte damals in drei Gruppen.

Am 26. VIII. wurden eingeliefert:

1. die Arme, beide im oberen Drittel des Oberarmes abgesetzt,
2. die Beine, beide eben unterhalb des Trochanter major abgesetzt. Dabei fanden sich am Schnitttrande der Haut des rechten Oberschenkels einige zu den Pubes gehörige „blonde, einen Stich ins Rötliche aufweisende bis 4 cm lange Haare“,
3. ein Teil der rechten Brustwand; an der Haut der Achselhöhle fanden sich „spärliche 2—3 cm lange blonde Haare“,
4. ein Hautmuskellappen der rechten Unterbauchgegend mit „bis 4 cm langen blonden Schamhaaren, die einen Stich ins Rötliche zeigten“,
5. ein Hautmuskellappen der linken Oberbauchgegend, und 2 weitere Hautmuskellappen, die offenbar den beiden Gesäßhälften angehörten,
6. ein Herz von 190 g Gewicht,
7. eine Leber von 1000 g Gewicht.

Sämtliche Teile waren stark anämisch.

Am 30. VIII folgten dann:

1. die Halsorgane mit Lungen, davon der rechte Unterlappen gesondert in 4 Stücken,
2. der fehlende Teil des Thorax; an der Nackenhaut saßen einige hellblonde Haare,
3. ein unterer Rumpfteil mit Becken und den Oberschenkelstümpfen; am Damm kleine rötliche blonde Härchen,
4. ein Stück Dünndarm mit Mesenterium,
5. ein männliches Genitale mit „rotblonder Schambehaarung“.

Am 1. September folgte der Kopf, der mit „langem dunkelblonden Haar bedeckt ist, das einen deutlichen Einschlag nach rotbraun trägt“.

Kriminelle Leichenzerstückelungen gehören ja zu den Seltenheiten. Dagegen sind zufällige Zerstückelungen von Wasserleichen nichts Seltenes. Wir sehen hier jedenfalls jedes Jahr eine ganze Reihe von Wasserleichen, die durch die Einwirkung der Schiffsschrauben zerstückelt sind.

Daß Beobachtungen über die Farbe der Körperhaare bisher nicht vorliegen, erklärt sich nicht schwer: für die praktische Medizin ist die Farbe der Körperhaare ohne Bedeutung und in der gerichtlichen Medizin hat sie auch da, wo man es eigentlich erwarten sollte, bei der Identifizierung von Leichenteilen, bisher nur eine untergeordnete Rolle gespielt.

Ziemke (Krimin. Zerstückelung von Leichen und die Sicherstellung ihrer Identität. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. 1918, Bd. 56 Suppl.), der kürzlich über etwa 80 Fälle von Leichenzerstückelung berichtete, erwähnt außer dem Falle von Maes nur noch einen einzigen, bei dem die Farbe der Körperhaare zur Identifizierung herangezogen wurde. Die Wichtigkeit, den die Frage nach diesen Beziehungen im einzelnen Falle einmal gewinnen kann, möchten wir als ausreichenden Grund ansehen, eine kleine Beobachtungsreihe über die Farbe der Körper- und Kopfhare in ihren Beziehungen zueinander vorzulegen, zumal sich in der Literatur nur ganz wenige und unvollständige Bemerkungen über die Farbe der Körper- und Gesichtshaare finden. Eine der wenigen Angaben dieser Art ist die sich zuerst bei Pfaff (Das menschliche Haar in seiner physiolog., patholog. und forensischen Bedeutung. Leipzig 1866) findende, daß die „meisten Menschen“ rötliche Scham- und Achselhaare haben. Gruber (Kosmos 1911, Heft 5, S. 181) weist darauf hin, daß die Farbe der Augenbrauen und des Bartes nie ganz mit jener der Kopfhare übereinstimmt und bemerkt, daß die sog. „Mücke“ stets heller sei als der Schnurrbart. Über die Kopfhare macht er keine Angaben. Ferner macht Groß (Handbuch für Untersuchungsrichter, 6. Aufl.) darauf aufmerksam, daß man aus der Farbe der Augenbrauen nie auf die Farbe des Kopfhaares schließen kann.

Unsere Beobachtungen wurden an 584 in Hamburg ansässigen männlichen Personen im Alter von 15 bis 60 Jahren gelegentlich einer von Herrn Prosektor Dr. Knack im Auftrage des Hamburger Arbeitsamtes vorgenommenen Reihenuntersuchung auf körperliche Tauglichkeit für Bergarbeit gemacht; sie beziehen sich also auf Angehörige einer Bevölkerung, die, wie Kirchenpaur gelegentlich der großen im Jahre 1877 von Virchow veranlaßten statistischen Erhebung über die Farbe der Kopfhaare, der Augen und der Haut bereits erwähnte, als „gemischt“ zu betrachten ist und somit als geeignetes Material für die beabsichtigten Erhebungen angesehen werden kann.

Die uns interessierende Frage ist: Bestehen zwischen der Farbe der Kopfhaare und der Farbe der langen Körperhaare, also der Scham- und Achselhaare, konstante Beziehungen, so daß wir in der Lage sind, aus der Farbe einer dieser Haargruppen auf die einer anderen sichere Schlüsse zu ziehen? Unter Farbe der Haare ist im folgenden die Farbe ihrer Gesamtheit im auffallenden Lichte zu verstehen. Bei der ungeheuren Mannigfaltigkeit der feinen Farbabstufungen ist ein gewisses Schematisieren nicht zu umgehen; wir glauben aber mit den im folgenden gebrauchten 10 Farbbezeichnungen im wesentlichen auszukommen. Sie decken sich ungefähr mit den in England zur Erhebung statistischen Materials über Haar, Haut und Augenfarbe benutzten Farbbezeichnungen (*Journ. of the Antropolog. Institute of Great Britain and Ireland*, 1878, Vol. VII). Oesterlein (*Das menschliche Haar*, Tübingen 1874) hat darauf aufmerksam gemacht, daß das Kopfhaar bisweilen aus verschieden gefärbten Einzelhaaren besteht, und Groß zitiert einen von Loock beobachteten als Rarität anzusehenden Fall, bei dem helle und dunkle Haare neben einander die Pubes zusammensetzen. Häufig scheint uns die verschiedene Färbung der einzelnen Kopfhaare nicht zu sein, dagegen hatten wir den Eindruck, daß die langgetragenen Haare des Vorderkopfes nicht selten ihre ursprüngliche Farbe ändern, so daß zur Bezeichnung der Kopfhaarfarbe im wesentlichen die kürzer getragenen Haare des Hinterkopfes herangezogen wurden. Als „schwarz“ bezeichneten wir die dunkelsten bei unserm Material zur Beobachtung kommenden Farbtöne, wobei wir uns aber genau darüber klar bleiben, daß das Wort „Schwarz“ nur im Sprachgebrauch des täglichen Lebens benutzt ist.

Der Übersichtlichkeit halber stellen wir unsere Ergebnisse in Tabellen zusammen. Sie dürften ohne weitere Erläuterung verständlich sein und lassen Raum für alle unter Benutzung der 10 Bezeichnungen möglichen Kombinationen. Die in den einzelnen Feldern eingetragenen Zahlen geben an, wie oft die betreffende Farbkombination realisiert war.

Tabelle I.

		Kopfhaar										
		schw.	dun- kel- braun	braun	rot- braun	dun- kel- blond	dunkel- rot- blond	rot	rot- blond	blond	hell- blond	Sum- me
Schamhaar	schwarz	13				1						14
	dun- kel- braun	29	4	1		11			1	4		50
	braun	17	1	3		31		1	3	23		79
	rot- braun	5		1	2	11			1	5		25
	dunkel- rot- blond	9	2			43				15	1	70
	dun- kel- blond						1		1			2
	rot			1	1			5	7	4	2	20
	rot- blond	1		1	1	10		2	12	103	45	175
	blond					8			1	100	10	119
	hell- blond									3	16	19
Pubes fehlen	1	1			2			1	5	1	11	
Summe		75	8	7	4	117	1	8	27	262	75	583

Tabelle I gibt über Kopf- und Schamhaare Auskunft. Sie zeigt zunächst, daß die Farbe der Schamhaare meist von jener der Kopfhaare abweicht. Farbgleichheit besteht in 199 von 584 Fällen, d. h. also in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle, $\frac{2}{3}$ der Fälle zeigt Verschiedenheit der Farbe; Dinge, die wie manche andere unserer Feststellungen dem Dermatologen aus der Anschauung wohl geläufig sind, aber doch einmal zahlenmäßig festgelegt werden sollen. Dunkler als die Kopfhaare waren die Schamhaare 281 mal, heller 93 mal, sie fehlten 11 mal. Man kann also für unser Material behaupten, daß die Schamhaare durchweg etwas dunkler getönt sind als die Kopfhaare. Rote oder ins Rote spielende Farben der Kopfhaare finden sich 40 mal, Schamhaare, die diese Farbe aufweisen, hingegen 222 mal, also weit häufiger. Weiter läßt sich aus der Tabelle ablesen, daß bei stark pigmentierten Schamhaaren rote Töne oder helle Farbe der Kopfhaare fehlen, ebenso finden sich bei ausgesprochen pigmentarmen Schamhaaren nie rote oder stark pigmentierte Kopfhaare. Umgekehrt finden sich aber bei dunklem Kopfhaar Schamhaare, die in ihrer Farbe zwischen rotblond und dunkel variieren und bei hellem Kopfhaar Schamhaare, die sich in ihrer Farbe zwischen hellblond

und dunkelblond bewegen, wenn auch hier festzustellen ist, daß die Schamhaare bei dunklem Kopfhaar nie ausgesprochen pigmentarm, bei hellem Kopfhaar nie stark pigmentiert sind. Aus den mittleren Tönen, die ausgesprochene Variierung zeigen, greifen wir nur noch die auffällige Farbe des Rot heraus. Rote Schamhaare finden sich bei Kopfhaaren aller Tönungen, abgesehen von den stark pigmentierten. Bei rotem Kopfhaar sind die Schamhaare meist ebenfalls rötlich, aber es findet sich auch ein Fall, in dem sie braun sind.

Tabelle II.

		Kopfhaar										Summe
		schw.	dunkel-braun	braun	rot-braun	dunkel-blond	dunkel-rot-blond	rot	rot-blond	blond	hell-blond	
Achselhaar	schwarz	11										11
	dunkel-braun	19	3			12			1	2		37
	braun	14		4		21		1		12	1	53
	rot-braun	20	3	2	1	21				7	1	55
	dunkel-blond	4				22				6		32
	dunkel-rot-blond											
	rot			1	1	2	1	5	5	9	5	29
	rot-blond	6	1		2	25		2	20	136	56	248
	blond					9				74	3	86
	hell-blond									3	7	10
	Achselhaare fehlen	1	1			5			1	13	2	23
Summe		75	8	7	4	117	1	8	27	262	75	584

Tabelle II zeigt die entsprechenden Verhältnisse für Kopf- und Achselhaare. Gleichfarbigkeit besteht hier 147 mal, d. h. die Achselhaare weichen öfter als die Schamhaare in ihrer Farbe von der der Kopfhaare ab; heller waren sie 121 mal, dunkler 293; ihr Fehlen war in 23 Fällen festzustellen. Rötliche Farbtöne finden sich hier häufiger als bei den Schamhaaren, sie kommen auf insgesamt 332 Fälle, reines Rot der Achselhaare findet sich 29 mal und ist auf alle Farbtöne der Kopfhaare zwischen Braun und Hellblond verteilt. Bei rotem Kopfhaar finden sich Achselhaare, die die gleichen Töne wie die Schamhaare in diesem Falle aufweisen.

Tabelle III.

		Achselhaar											
		schw.	dun- kel- braun	braun	rot- braun	dun- kel- blond	dunkel- rot- blond	rot	rot- blond	blond	hell- blond	fehlen	Sum- me
Schamhaar	schwarz	10		1	1				1			1	14
	dunkel- braun		26	3	15	3		1	1	1			50
	braun	1	6	37	16			1	18				79
	rot- braun			2	14				4			5	25
	dunkel- blond		5	6	5	27			19	5		1	70
	dunkel- rot- blond							1	1				2
	rot							17	2			1	20
	rot- blond			1	1			8	159	6			175
	blond			1	1	2			26	74		15	119
	hell- blond				2				7		10		19
	fehlen							1	10				11
Summe		11	37	53	55	32		29	248	86	10	23	584

Tabelle III gibt eine Übersicht über Achsel- und Schamhaare. Gleichfarbigkeit besteht hier 374 mal, heller als die Schamhaare sind die Achselhaare 100 mal, dunkler 76 mal, d. h. die Achselhaare sind durchweg heller als die Schamhaare oder mit ihnen gleichfarbig.

Gleichfarbigkeit von Scham-, Achsel- und Kopffhaaren findet sich unter dem gesamten Material von 584 Fällen 118 mal, d. h. also in etwa 20%. Hiervon waren die gesamten Haare: schwarz 10, dunkelbraun 4, braun 2, rotbraun 1, dunkelblond 16, rot 3, rotblond 11, blond 65 und hellblond 6 mal.

Aus Tabelle III ergibt sich für schwarze Scham- und Achselhaare ebenfalls die Zahl 10, d. h. also, wenn Scham- und Achselhaare schwarz sind, so sind es auch die Kopffhaare. Für den Fall, daß Scham- und Achselhaare hellblond sind, was sich 10 mal fand, kann hingegen nicht auf hellblondes Kopfhaar geschlossen werden, da Gleichfarbigkeit von Kopf-, Achsel- und Schamhaaren nur 6 mal vorkommt. Auffallend ist die relative Häufigkeit der Gleichfarbigkeit bei blonden Haaren mit 65 Fällen. Da insgesamt 262 mal blonde Kopffhaare vorkommen, so

ergibt sich, daß bei 21% der Blonden auch Scham- und Achselhaare blond sind. Blonde Scham- und blonde Achselhaare zusammen fanden sich 74 mal, blonde Scham-, Achsel- und Kopfhaare 65 mal; wenn also Scham- und Achselhaare blond sind, so sind in 81% auch die Kopfhaare blond.

Für die mittleren Farben läßt sich bei Nebeneinanderstellung von Achsel-, Scham- und Kopfhaaren keinerlei Gesetzmäßigkeit feststellen, es finden sich fast alle überhaupt denkbaren Kombinationen verwirklicht.

Auf eine eingehende Zusammenstellung über Haarfarbe und Farbe der Iris verzichten wir, darüber liegt die große von Virchow veranlaßte und bearbeitete Statistik vor. Nach ihm zeigt der „blondeste Typ in allen Fällen einen gewissen Mangel an Pigment, gelbe, diffuse Färbung der Haare, schwachgelbliche Färbung des Rete und gänzlichen oder nahezu vollständigen Mangel der Färbung des eigentlichen Irisgewebes. Bei dem brünetten Typus ist das Umgekehrte der Fall“. Als Hinweis darauf, wie selten aber solche wohlcharakterisierten Typen sind, greifen wir die Fälle mit blonden Kopf-, Scham- und Achselhaaren heraus. Die Farbe der Iris war in diesen 65 Fällen: blau 9 mal, graublau 45 mal, braun 11 mal. Durchweg läßt sich sagen, daß bei hellen Haaren blaugrau und graublau überwiegt, bei dunklen braun, aber Kombinationen von dunkeln Kopfhaaren und blaugrauen Augen- und hellem Kopfhaar und braunen Augen sind anzutreffen, wenn auch immerhin selten. Über das Verhältnis der Farbe des Barthaars zum Kopfhaar haben wir auf Grund unseres Materials dem nichts zuzufügen, was darüber bereits Virchow sagte (S. 289 Farbe der Haut, d. Haare. u. d. Augen d. Schulkinder Deutschlands. Arch. f. Anthropol. XVI Bd.): „Bekanntlich ist das erstere (sc. l.: Barthaare) häufig heller, also weniger gefärbt als das letztere, indes kommt auch das Umgekehrte nicht selten vor. Dabei ist nicht zu übersehen, daß in beiden Fällen die verschiedensten Regionen des Bartes wiederum verschiedene Farbe zeigen können, der Backenbart andere als der Schnurrbart oder als der Kinnbart.“ Irgendeine Gesetzmäßigkeit dieser Verhältnisse ließ unser Material nicht erkennen.

Kopfhaare und Augenbrauen zeigten etwa in $\frac{3}{4}$ der Fälle Gleichfarbigkeit, der Rest zeigte Farben, die bald heller, bald dunkler waren.

Sommersprossen fanden sich 12 mal, und zwar bei rotem Kopfhaar 3 mal, bei rotblondem 3 mal, bei blondem 4 mal und bei dunkelbraunem und dunkelblondem Kopfhaar je 1 mal.

Auffällig starke Pigmentierung der Brustwarzen kam 11 mal vor, Bevorzugung einzelner Farbtypen war nicht festzustellen, das gleiche gilt für Naevi, die sich 17 mal in größerer Menge fanden.

Starke Behaarung des Rumpfes fand sich 4 mal, und zwar je 2 mal bei dunklem und blondem Kopfhaar.

Fehlen der Achselhaare kam 23 mal vor, auffallenderweise 13 mal hiervon bei blondem Kopfhaar.

Fassen wir nunmehr die wesentlichsten Ergebnisse zusammen und legen wir uns die Frage vor, wann wir diese Ergebnisse praktisch für die Identifizierung von Leichenteilen verwerten können, so ergibt sich folgendes: Sowohl Scham- als auch Achselhaare weichen in der Regel in ihrer Farbe von jener des Kopfhaares ab. Sie zeigen die Neigung bei mittlerem Pigmentreichtum rötliche Töne anzunehmen, insbesondere gilt das für die Achselhaare. Haben sie diese Töne, so kann auf die Farbe des Kopfhaares nicht geschlossen werden. Sind Scham- oder Achselhaare ausgesprochen stark pigmentiert, so ist mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit auch schwarzes Kopfhaar anzunehmen, umgekehrt, wenn sie ausgesprochen pigmentarm sind, helles (hellblondes oder blondes) Kopfhaar. Ein sicherer Schluß ist nur möglich, wenn bekannt ist, daß Scham- und Achselhaare schwarz sind: dann kann auch schwarzes Kopfhaar angenommen werden; sind sie beide rein blond, so ist die Wahrscheinlichkeit für blondes Kopfhaar 4:1. Es wird sich also nur in seltenen Fällen einmal ein solcher Schluß ermöglichen lassen.

Noch ein weiteres Moment ist bei Benutzung von Haarfarben zu Zwecken der Identifizierung wohl zu beachten: die Tatsache, auf die Groß in seinem Handbuch für Untersuchungsrichter wiederholt hinweist, daß die Haare, die an sich sehr lange der Fäulnis widerstehen, postmortalen Veränderungen ihrer Farbe ausgesetzt sein können. Hierüber liegen Angaben zahlreicher Autoren vor (s. Hofmann, Lehrbuch der ger. Med. 1895, S. 859ff). Der auftretende Farbton wird als „rotbraun“, „rötlich“ und „fuchsig“, oder „ins Rotbraune spielend“ bezeichnet, und zwar scheinen sowohl dunkle als auch helle Haare diesen Farbton anzunehmen. Jedenfalls haben Moser (Ärztliches Intelligenzblatt München 1866) und Chevalier (Annales d'hygiène publ. II, Serie A 1886) über weiße Haare, die bräunlich wurden, berichtet, und Oesterlen stellte fest, daß weiße Pudelhaare nach längerem Liegen in faulenden Substanzen braun wurden. Was läßt sich nun über die Bedingungen sagen, unter denen diese Farbänderungen auftreten? Zunächst ist festzustellen, daß dieser Farbumschlag wohl in der Regel erst in einem längeren Zeitraum eintritt. Dafür spricht, daß die Beobachtung fuchsigroter oder bräunlicher Haare meist bei sehr alten Leichen, Mumien, Moorleichen usw. erfolgte. Groß erinnert in diesem Zusammenhang an die rötlichen Haare der diluvialen Säuger. Daß aber keineswegs sehr lange Zeiträume nötig sind, um diese Farbän-

derungen zu bewirken, zeigt der von Casper-Liman beschriebene Fall von roten Haaren bei einer nach 11 Jahren exhumierten Leiche. Als chemisch auf die Haarfarbe einwirkende Substanzen hat man vor allem die Huminsäuren angesehen. Oesterlen meint, daß die bei der Fäulnis entstehenden Zersetzungsprodukte eine Rolle spielen. Bei Wasserleichen scheinen Beobachtungen über Farbänderungen der Haare bisher nicht gemacht worden zu sein, auch haben wir sie, trotzdem wir über ein reiches Material dieser Art verfügen, nicht gefunden. Huminsäuren wirken hier ja auch nie in der Konzentration wie im Boden ein, und die entstehenden Fäulnissubstanzen werden im Wasser, besonders im fließenden sofort stark verdünnt. Vielleicht liegen bei den Wasserleichen die Dinge aber auch so, daß vor Ablauf des zum Eintritt der Farbänderungen nötigen Zeitraumes bereits ein völliger Zerfall des Kadavers eintritt. Praktisch dürfte die postmortale Farbänderung meist zu erkennen sein, da sie, wie alle Autoren angeben, sich nie ganz gleichmäßig auf alle Haare erstreckt. Besondere Einwirkungen können auch bei frischen Leichen oder Leichenteilen Rotfärbung der Haare bewirken: Hitze und Alkalien. Daß Alkali dunkle Haare rötlich färbt, zeigt die Beobachtung Unnas, daß alkalische Haarwasser diese Verfärbungen bewirken. Virchow erinnert daran daß die Melanesier Kalk zum Rotfärben ihrer Haare benutzen.

In diesem Zusammenhang wäre auch der Frage nahezutreten, ob nicht die rötlichen Körperhaare ähnlichen Einflüssen ihre Farbe verdanken. Vermutet hat man des öftern, daß der Schweiß eine Änderung der Farbe bewirken könnte. Wenn wir oben sahen, daß unter den rötlichen Haaren die Achselhaare an erster Stelle stehen, so wäre das durchaus in diesem Sinne zu verwerten. Denkbar wäre ferner, daß der dauernde Schutz vor Belichtung durch die Kleidung einen Einfluß auf die Farbe der Körperhaare hat, da ja auch bei Leuten, die nicht ausgesprochen „sommengebräunt“ sind, vielfach ein Unterschied in der Pigmentierung zwischen der bekleideten und unbekleideten Haut festzustellen ist. Endlich wäre die Möglichkeit zu diskutieren, ob nicht die Farbe der langen Körperhaare ein Rassenmerkmal darstellt, ihre verschiedene Färbung also etwa ebenso wie die Farbe des Kopflhaares, der Iris und der Haut, wie das Virchow tat, als Indicator für die Vermischung verschiedener Typen zu verwerten ist. Bisher sind die Körperhaare, so umfangreiche Zusammenstellungen über die Farbe und Beschaffenheit der Kopflhaare auch vorliegen (z. B. bei Waldeyer, Atlas der menschl. und tierisch. Haare, sowie der ähnl. Faserstoffgebilde), zu anthropologischen Zwecken, soweit wir in der uns zugänglichen anthropologischen Literatur feststellen konnten, noch nicht herangezogen worden. Ob sich dabei brauchbare Resultate ergeben würden, läßt sich a priori natürlich nicht sagen; wir

wollten auf dieses Characteristicum aber einmal hingewiesen haben, da sich über Scham- und Achselhaare, wenn man sie bei solchen Untersuchungen zu Gesicht bekommt, leichter Daten festlegen lassen als über etwas geringere oder stärkere Pigmentierung der Haut und der Iris.

Werfen wir nun noch einen kurzen Rückblick auf den eingangs erwähnten Zerstückelungsfall. Bereits die erste Gruppe der eingelieferten Leichenteile gab Aufschluß über die Farbe der Achsel- und Schamhaare. Beide waren rotblond, wiesen also gerade die Farbe auf, aus der nie etwas Sicheres geschlossen werden kann. Auf Grund unserer Erfahrungen (vg. Tab. I u. II) hätten wir lediglich aussagen können, daß schwarzes Kopfhaar am unwahrscheinlichsten sei. Diese unsere Auffassung bestätigte sich auch nach dem Auffinden des Kopfes, der dunkelblondes Haar aufwies.

(Aus dem pathologisch-anatomischen Institut der Universität Graz [Vorstand:
Prof. Dr. Heinrich Albrecht].)

Zur pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides.

Von

Dr. Alfred Gödel,

Assistent.

Während bis vor etwa 10 Jahren noch die Mycosis fungoides oder wie wir unserer heutigen Auffassung entsprechend besser sagen sollten, Granuloma fungoides, fast ausschließliche Domäne der Dermatologen war, seit der ersten Beschreibung dieses Krankheitsbildes durch Alibert-Bazin vor nunmehr fast 100 Jahren der Hauptsache nach Kliniker sich mit der Erforschung dieser so eigenartigen, seltsamen Erkrankung befaßt haben, erscheint heutigentags das Granuloma fungoides Gegenstand besonderer pathologisch-anatomischer Forschung und aus dem Kreise der Dermatologie in den Mittelpunkt pathologisch-anatomischen Interesses gerückt. Es ist bekannt, wie sich die Kliniker-dermatologen im Laufe der Zeit die mannigfaltigen Erscheinungen dieser so komplizierten Erkrankung nach und nach zurecht gelegt und zum Krankheitsbilde zusammengefügt haben, wie sie nach Überwindung bedeutender diagnostischer, besonders differential-diagnostischer Schwierigkeiten neben dem als klassisch bezeichneten Typ Alibert-Bazin noch andere zum Teil beträchtlich davon abweichende Formen der Erkrankung zu unterscheiden gelernt haben. So entstand ja der Typ Vidal-Brocq, der Mycosis fungoides d'emblée, bei dem das Krankheitsbild auf die Bildung primär, ohne sonstige Hautveränderungen entstehender Tumoren beschränkt erscheint, darum als reine Geschwulstform der Erkrankung bezeichnet, und jener Typ Besnier-Hallopeau, bei dem während der ganzen Dauer der Erkrankung unter Umständen das Bild beherrscht wird von einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie, so daß der Zustand als Pityriasis rubra idiopathica imponiert, von Leredde als diffuse Form der Mycosis fungoides bezeichnet. Trotz der eingehenden klinischen Darstellung der Erkrankung blieb dieselbe nach wie vor ungeklärt bezüglich ihrer Ätiologie und Gegenstand lebhafter Meinungsverschiedenheiten, was das Wesen, die Pathogenese und die pathologische Anatomie anlangt. Bei der Mannigfaltigkeit der Erscheinungsformen

und den mitunter weitestgehenden Ähnlichkeiten mit anderen im Mittelpunkt des Interesses und der Diskussion stehender Erkrankungen — in erster Linie typischen und atypischen lymphatischen Erkrankungen — ist dies ja der Grund, warum das klinische Gebäude der Mycosis fungoides so wenig fundiert und schwankend blieb, immer geeignet zusammenzustürzen, so man nicht mit allen Feinheiten einer großen klinischen Erfahrung ausgestattet an dasselbe herantritt. So verstehen wir, wenn in jüngster Zeit noch von klinischer Seite die Forderung nach gewissermaßen vereinfachter Auffassung der Mycosis fungoides gestellt wurde, dahingehend, nur die dem klassischen Typ entsprechenden Fälle als Mycosis fungoides anzusprechen, höchstens noch die Fälle von Mycosis fungoides d'emblée, falls sich die Tumoren den echten mykosiden Tumoren entsprechend verhalten und auch sonst der weitere klinische Verlauf vom klassischen Typ nicht abweicht, als zur Mycosis fungoides gehörig aufzufassen, alle übrigen Varietäten aber, namentlich wenn es sich um Fälle mit beträchtlichen Lymphdrüenschwellungen, diffuser Hautveränderung im Sinne einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie und Änderungen des Blutbildes handelt, von der Mycosis fungoides abzutrennen und anderswo unterzubringen, was um so mehr Berechtigung habe, als solche Fälle sich einerseits weitgehend vom gewöhnlichen Bilde der Mycosis fungoides unterscheiden, anderseits so vollständig anderen Krankheitsformen entsprechen, so daß „kein zwingender Grund vorhanden ist, das Kind nicht beim Namen zu nennen“, wie Polland sich ausdrückt. So verstehen wir auch, daß im Laufe der Zeit unter dem Einflusse der klinischen Erforschung der Mycosis fungoides nicht weniger als vier Theorien bezüglich des Wesens der Erkrankung entstehen konnten, wonach 1. die Mycosis fungoides eine Lymphadénie cutanée (Ranvier) sei, 2. es sich um Sarcomatosis cutis (Kaposi) handle, 3. sie den Granulationsprozessen angehöre (Köbner) oder infektiös-entzündlicher Natur sei und 4. eine Mittelstellung zwischen echter Blastombildung und Granulationsgeschwulst angenommen werden müsse. Deutlich genug, wieweit die Meinungen über den anatomischen Charakter der Erkrankung bis in jüngster Zeit noch auseinandergingen und der klinischen Erkenntnis hierbei die Grenzen gezogen waren. Es ist nun vor allem das Verdienst R. Paltauf's die Erforschung der Mycosis fungoides in neue Bahnen gelenkt zu haben dadurch, daß er mit anderen besonders Unna, Zumbusch auf die entscheidende Bedeutung des histopathologischen Befundes hingewiesen und dem schwankenden klinischen Gebäude der Erkrankung die feste pathologisch-anatomische Basis geschaffen hatte. Und wenn wir heute die Mycosis fungoides als Krankheit kennen mit typisch klinischem Bilde und typisch pathologisch-anatomischen und histopathologischen Veränderungen, für die

es entgegen der Reihe der früheren Theorien nur eine Auffassung gibt, so ist dieser Fortschritt das Ergebnis pathologisch-anatomischer Forschung, wie sie uns besonders Paltauf gelehrt hat. Erschöpfend allerdings ist das Problem der Mycosis fungoides auch durch die pathologisch-anatomische Forschung nicht gelöst, die Frage der Ätiologie bleibt nach wie vor dunkel, wohl aber ist die Frage der Diagnose bzw. Differentialdiagnose erledigt, somit das Problem der Mycosis fungoides für die Praxis soweit als nötig geklärt, wenn wir auch von der Ohnmacht ärztlichen Handelns gegen diese immer tödliche Erkrankung leider absehen müssen.

Wie erwähnt, wußte man bis vor kurzer Zeit so gut wie gar nichts von einer pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides. Man stand ganz unter dem Eindrucke der durch die Klinik präzierten Hautveränderungen, währte den Prozeß der Hauptsache nach bzw. ausschließlich auf die Haut beschränkt und war der Ansicht, daß Veränderungen außer der Haut hierbei nicht vorkommen, ja der gewöhnlichen Form der Mycosis fungoides völlig fremd seien. Zwar hat man immer schon gelegentlich Fälle von Mycosis fungoides beschrieben, bei denen in vivo oder autoptisch neben den Hautveränderungen auch Veränderungen an den verschiedensten übrigen Körperorganen festgestellt werden konnten. Allein es fehlte das richtige Verständnis für diese Veränderungen, man hat sie falsch gedeutet, indem man sie — dies gilt besonders für die Lymphdrüsenveränderungen — als rein sekundäre Erscheinungen aufgefaßt hat, die mit dem Krankheitsprozeß als solchem nichts gemein haben oder aber als willkommene Bestätigung der jeweiligen Auffassung vom Wesen der Erkrankung dem Allgemeinprozeß einfügte. Für den, der in der Mycosis fungoides nur eine besondere Form der Leukämie sah, kamen doch Veränderungen an Lymphdrüsen oder inneren Organen nicht überraschend, ebensowenig wie für den, der hierbei an echte Blastombildung — Sarkomatosis — denkt. Dergestalt war das Material für den Nachweis echter mykosider Veränderungen in Lymphdrüsen und den verschiedenen inneren Organen zunächst sehr spärlich. In seiner klassischen Bearbeitung der Mycosis fungoides in Mraček's Handbuch 1909 konnte Paltauf hierfür nach kritischer Durchsicht aller bis dahin publizierten Fälle nur ein paar Fälle antreffen, die das Vorkommen echter mykosider Manifestationen in den inneren Organen und an der Schleimhaut des Magen-Darmtrakts als möglich, wenn auch sehr selten, erscheinen ließen. Damals meinte Paltauf, daß bei der klassischen Form der Mycosis fungoides meist keine Organveränderungen bestehen; die wenigen Fälle der Literatur mit Infiltrat- und Geschwulstbildungen auch in den Lymphdrüsen und inneren Organen seien gewiß nicht einheitlich, insofern eine beträchtliche Zahl dieser Fälle einer scharfen Kritik nicht stand-

hält, vielmehr sich als echte typische oder atypisch-lymphatische Erkrankungen erweisen.

Erst in jüngster Zeit konnte Paltauf weiteres und endgültiges Material zur pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides gewinnen. Auf Grund mehrerer gemeinsam mit Zumbusch bzw. Scherber beobachteter, sehr instruktiver Fälle von Mycosis fungoides konnte nunmehr Paltauf seiner Meinung dahin Ausdruck geben, daß das Granuloma fungoides eine Allgemeinerkrankung mit gewöhnlicher und vorwiegender Lokalisation der für sie charakteristischen Veränderungen in der Haut sei, „bei der aber auch die Lymphdrüsen (vielleicht öfter als man annimmt), die Schleimhäute, in sehr seltenen Fällen aber auch die Lungen, Pleuren, Milz, Leber, Nieren, Nebennieren, Knochen, Schilddrüse, kurz alle möglichen inneren Organe erkranken können, wobei sich überall dieselben chronischen entzündlichen Prozesse abspielen mit der Bildung ganz eigenartiger Granulationstumoren“ und namentlich die mykoiden Gewebsbildungen in den inneren Organen besonders spezifisch gestalten.

Ich bin nun in der Lage über 2 interessante Fälle von Mycosis fungoides zu berichten, die sich den grundlegenden Fällen Paltaufs unmittelbar anschließen, insofern sie neues Material zur pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides bringen, selbe auch weiter ausbauen helfen, nebenbei aber auch von hohem klinischem Interesse sind.

Fall 1 wurde klinischerseits bereits beschrieben (Polland, „Zur Klinik der Hautveränderungen bei Pseudoleukämie und Mycosis fungoides“, Dermatol. Zeitschr. 1917) und bildete die Veranlassung zu eingehenden theoretischen Erörterungen über die Differentialdiagnose der Mycosis fungoides und leukämischen bzw. pseudoleukämischen Hauterkrankungen. In Konsequenz seiner Absicht, für die vereinfachte Auffassung der Mycosis fungoides zu plaidieren, neben der klassischen Form keine Varietäten gelten zu lassen — und es „könnte der vorliegende Fall nur als diffuse Form der Mycosis fungoides Typ Besnier-Hallopeau bezeichnet werden“ —, faßt Polland den Fall nicht als zur Mycosis fungoides gehörig auf, da das klinische Bild des Falles beträchtliche Verschiedenheiten gegenüber dem klassischen Typ der Mycosis fungoides aufweist, ja „die Beteiligung des Lymphapparates und innerer Organe direkt gegen die Mycosis fungoides spreche, wohl aber auf eine lymphatische Erkrankung hinweise, wobei Polland diese seine Meinung besonders auch durch das Ergebnis seiner histologischen Untersuchung des Falles erhärtet sieht. Das Irrtümliche seiner Auffassung soll die pathologisch-anatomische Untersuchung dartun.

Zur Orientierung will ich nur die wichtigsten klinischen Daten des Falles aus der Arbeit Pollands wiedergeben: F. S., 39jähriger Hilfsarbeiter, der als

Kind an tuberkulösen Halslymphdrüenschwellungen gelitten hat, erkrankte plötzlich mit einem juckenden Hautausschlag, der zunächst am rechten Oberschenkel lokalisiert war, sich aber sehr rasch über den ganzen Körper verbreitete. Bei der Aufnahme bot der Patient das Bild einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie mit beträchtlichen Schwellungen der oberflächlichen Lymphdrüsen. Alsbald traten zahlreiche derbe Knoten in der Haut auf, von z. T. Haselnußgröße, an der Kuppe gelegentlich weicher sich anfühlend, die Haut darüber bläulich verfärbt. Im Verlauf der Spitalsbehandlung bildete sich das Krankheitsbild fast völlig zurück, viele Knoten der Haut verschwanden, nur eine bräunlich pigmentierte Haut zurücklassend, auch die diffuse Rötung und Schuppung machten einem fast normalen Aussehen der Haut Platz. Blutbefund o. B. In der Folgezeit nahmen die Lymphdrüenschwellungen beträchtlich zu und wurden schließlich geradezu entstellend, riesig. Auch die Hauttumoren wurden zahllos, die Temperatur stieg oft bis 40° an. Heftige Verdauungsbeschwerden, Diarrhöen stellten sich ein und unter zunehmender Atemnot und den Zeichen allgemeinen Verfalls erfolgte nach 3 monatiger Spitalsbehandlung der Exitus. Das Blutbild war gegen Ende der Krankheit bei geringer Verminderung der roten Blutkörperchen (3 600 000) im Sinne einer relativen Lymphocytose verändert (28 000 weiße Blutkörperchen, davon 40% Lymphocyten).

Der Fall kam am 19. V. 1913 mit der klinischen Diagnose *Mycosis fungoides* zur Obduktion. Obduktionsbefund (Prof. Albrecht): Mittelgroße, männliche Leiche von durchaus regelmäßigem kräftigen Körperbau. Unterhautfettgewebe mäßig reichlich erhalten, Totenflecke überall an den abhängigen Körperstellen reichlich entwickelt, rötlich violett. Die Haut fast vollständig mit leicht abschilfernden oder abhebbaren, bis 1,5 mm dicken grauen und gelblichen Borken und Krusten bedeckt, zwischen welchen schmutzig rötliche oder etwas bläuliche, manchmal ganz leicht erhabene rundliche Flecken der Haut zutage treten. Vielfach fehlt die Epidermis über denselben, so daß das feuchte, bräunliche Corium bloßliegt. Überdies ist die Haut des Kopfes und des Halses durchweg verdickt, derb, wie geschwollen. Ebenso sind die Lider beider Augen beträchtlich geschwollen, die Lidspalten fast geschlossen; auch die Lippen sind sehr beträchtlich verdickt und angeschwollen. Das Kopfhaar ist ziemlich kurz und sehr schütter.

Die obere und hintere Halsgegend ist unförmig verdickt und deformiert durch schon von außen erkennbare Geschwülste. Dieselben sind kirschen- oder taubenei- aber auch bis ganseisgroß, beim Betasten von außen derb konsistent, isolierbar oder auch zu Paketen vereinigt, ziemlich gut verschieblich und treten besonders auffallend in der Gegend des rechten Kieferwinkels als mächtige Verwölbung zutage. Eben solche Geschwülste zeigen sich beiderseits in der Nackengegend. Die Haut des Thorax und des Abdomens von außerordentlich zahlreichen, stellenweise dicht nebeneinander stehenden, flach prominenten, tiefen, bis über zweikronenstückgroßen Tumoren durchsetzt, welche zumeist rundlich oder oval mit der verdickten, derben Haut verschieblich und vielfach von einem bläulichen oder bräunlichen Hof umgeben sind. Die einen sind blaßgraurötlich, mit einem dunklen, mehr flachen und roten Zentrum, die anderen sind dunkelbläulichrot, zum Teil konfluieren sie auch zu größeren geschwulstartigen Bildungen. Außerdem finden sich noch zahlreiche graurote, rötliche oder rotviolette, nur ganz wenig und flach prominente Flächen in der Haut, die undeutlich tastbaren Hautinfiltraten entsprechen. Auch die Haut des Thorax und des Abdomens ist fast überall derb verdickt und geschwollen, stellenweise besonders grobrunzelig und vielfach reichlich borkig abschilfernd. Dieselben geschwulstartigen Bildungen finden sich auch an beiden Oberarmen reichlich, vereinzelter an beiden Vorderarmen. Die Haut beider Handrücken ebenfalls runzlig verdickt, rot- und livid-

fleckig und stellenweise abschilfernd. Die Haut des Penis und Praeputiums schlaft geschwollen, korkig abschilfernd und fleckig gerötet, stellenweise nur mit einem ganz dünnen Reste einer Epidermisschicht bedeckt, stellenweise liegt das dunkel- und hellrote Corium bloß. Die Haut an beiden Inguinal- und Subinguinalgegenden fast breithart infiltriert und geschwollen. Die rechte untere Extremität um das doppelte dicker als die linke, hochgradig oedematos. Auch hier ist die Haut sehr beträchtlich verdickt und derb infiltriert. Die Epidermis fast überall von Borken und Krusten bedeckt oder abschilfernd, wie maceriert; stellenweise zeigt sie ein kleinmarmoriertes Aussehen. Ähnlich ist auch die Haut an der Vorderseite des linken Oberschenkels verändert. In der Haut beider Oberschenkel mäßig reichliche, in der beider Unterschenkel sehr reichliche geschwulstartige Bildungen, die ganz dasselbe Aussehen zeigen wie die in der Haut des Thorax und Abdomens.

Die Epidermis der Sohlenhaut in großen Fetzen abgelöst. In der Haut des Rückens ebenfalls zahlreiche flachprominente bis über fünfkronestückgroße Geschwülste. In der Kreuzbeingegend ein fast handtellergroßer Decubitus. Im Abdomen nur wenige Eßlöffel klarer gelber Flüssigkeit. In beiden Pleurahöhlen ca. 1 l blutig gefärbter seröser Flüssigkeit. Beide Lungen kollabiert und nach hinten gesunken. In der linken Hälfte des vorderen Mediastinums ein fast hühnereigroßer, derber, von Serosa überzogener Tumor, je ein ebenso großer läßt sich rechts vorn in der Gegend der Lungenspitze und hinten tasten. Ein flacher, etwa 1 cm dicker und zweihellerstückgroßer Tumor rechts über dem Herzbeutel, ein ebenso großer links über der Herzkammer. Alle diese Tumoren sind ganz ähnlich wie die in der Haut beschriebenen beschaffen, vielfach an der Peripherie graurötlich, zentral blaßgrauweiß gefärbt. Beide Lungen frei, ihre Pleura glatt glänzend, an den Spitzen etwas narbig eingezogen. Dasselbst größere Emphyseubläschen; beide Lungen fühlen sich lufthaltig und gebläht an. Ihre Schnittfläche blutarm und glatt. Im linken Unterlappen zwei erbsen- und kirschengroße umschriebene Knoten, die sehr derb, hell und dunkelgrau gefleckt sind. Im größeren ein ebsengroßer hellgelblicher scharf umschriebener Anteil. Im rechten Unterlappen zahlreiche derartige Geschwülste und ein etwa bohnergroßer im rechten Oberlappen. Die Lungentumoren sind eigentümlich grauweiß marmoriert und an einzelnen Stellen gegen das Lungengewebe nicht ganz scharf abgegrenzt. Einzelne, namentlich die größeren Tumoren, wie solche sich in den Furchen zwischen den Lappen der rechten Lunge bis zu Walnußgröße vorfinden, treten knollig über die Oberfläche vor und sind deutlich gekerbt, wie gelappt von graurötlicher Farbe am Rande, blaßgrauweißem Zentrum. Das Gewebe beider Unterlappen luftarm, schwammig und blutreich. Der Durchschnitt durch den Lungenhilus zeigt bis über dattelgroße, mäßig antraktische Lymphknoten, die von einem graurötlich-weißlichen Gewebe ziemlich gleichmäßig infiltriert sind. In den nicht auffallend veränderten Bronchien trüber Schleim.

In der vorderen und hinteren Wand der Trachea, deren Schleimhaut sonst blaßgelblich-weiß ist, finden sich bis zur Bifurkation eine große Anzahl eigenartiger, flachprominenter Tumoren von Linsen- bis Zweihellerstückgröße und rundlicher Form, die ziemlich gut umschrieben sind und eine hellgraurote Farbe zeigen. Larynx ohne besondere Veränderungen.

Vom Thymus nur spärliche Reste vorhanden.

Der zarte Herzbeutel enthält nur wenige Tropfen klarer, gelber Flüssigkeit. Herz etwas kleiner, in Epikard einige Schollenflecke. Sein Fettgewebe serös atrophisch, die Gefäße stark geschlängelt. Herzfleisch braun und morsch. In den Herzhöhlen dunkles, flüssiges Blut. Alle Klappenapparate zart, ebenso wie die Aortenintima. Schilddrüse groß, gleichmäßig grob gekörnt, graubraunrot. Am weichen Gaumen, und zwar an dessen hinterer, dem Rachenraum zugekehrten

Fläche, rechts seitlich der Uvula zeigt sich ein gut walnußgroßer Tumor mit aufgeworfenen, derben, zum Teil zerklüfteten Rändern von rötlicher Farbe und einem unregelmäßigen, höckrigen Grunde von blaßgelblich weißer Farbe. Die beiden Tonsillen mittelgroß, stark zerklüftet, graurot.

Pharynx und Oesophagus abgesehen von geringer Soorbildung o. B.

Sämtliche Lymphknotengruppen des Halses, des Nackens, der Gruben über und unter den Schlüsselbeinen, beider Axillen, des vorderen und hinteren Mediastinums, der Trachea und Bronchien, sämtliche retroperitoneale, lumbale und inguinale Lymphknotengruppen in verschiedenen Graden, im allgemeinen aber außerordentlich beträchtlich (bis Hühner- und Gänsegröße) vergrößert, teils einzeln, teils bis zu mannesfaustgroßen Paketen locker vereinigt und meist sehr derb. Ihre Schnittfläche ist weißlich grau und graurot gefleckt, teils homogen, teils feinstfaserig. Alle Lymphknoten überall noch gut abgrenzbar. In den großen Lymphknotenpaketen des Halses zahlreiche kleine, rundliche oder streifenförmige gelbliche Nekrosen.

Beim Einschneiden der Haut des Nackens und des Rückens, insbesondere aber der Extremitäten zeigen sich in den tiefen Schichten des subcutanen Fettgewebes und der oberflächlichen Muskelfascie aufgelagert sehr zahlreiche, bohnen- bis über taubeneigroße Geschwülste, die derb, graurot, nicht überall scharf abgegrenzt, auch zu flachen Paketen vereinigt sind und dieselbe Schnittfläche wie die infiltrierten Lymphknoten aufweisen. Aber auch unter den oberflächlichen Muskelfascien, an der Oberfläche der Muskelschichten und zwischen denselben finden sich ganz dieselben Tumoren, die in ihrem Aussehen vollkommen den oben beschriebenen infiltrierten Lymphknoten entsprechen.

Magen und Darmtrakt ohne Besonderheiten. Sämtliche mesenteriale Lymphknoten klein, nur einzelne periportale und peripankreatische Lymphdrüsen sind haselnuß- oder mandelgroß.

Milz kaum um das Doppelte vergrößert, glatt und ziemlich derb. Die Schnittfläche blutreich, Follikel deutlich, aber sonst o. B. Leber etwas kleiner, Ränder schärfer, Kapsel zart, Oberfläche glatt, von ziemlich fester Konsistenz, mäßig deutlicher Acinuszeichnung und dunkelbrauner Farbe.

Beide Nieren entsprechend groß, glatt, blutreich; Rinde entsprechend breit, undeutlich gestreift.

In der Harnblase klarer gelber Harn; ihre Schleimhaut glatt, beide Hoden und Prostata ohne Besonderheiten, desgleichen Nebennieren und Pankreas.

Knochenmark des rechten Femur in der oberen Hälfte dunkelrot, in der unteren Hälfte gallertig.

Wie bereits erwähnt, kam der vorliegende Fall mit der klinischen Diagnose Mycosis fungoides zur Obduktion, deren Ergebnis namentlich in bezug auf die Veränderungen der Haut und den Befund von zum Teil schon makroskopisch den Hauttumoren ähnlichen Knotenbildungen in den Lungen, Pleuren und Epikard in befriedigenden Einklang hiermit zu bringen war. Daß es sich im vorliegenden Falle nicht um den gewöhnlichen klassischen Typ Alibert-Bazin der Mycosis fungoides handle, war von vornherein klar. Dies nicht so sehr wegen der vielleicht weniger typischen Ausbildung der Tumoren in der Haut — dieselben sind im allgemeinen klein geblieben und haben kaum irgendwo das tomatenähnliche Aussehen echter mykosider Tumoren, wenn auch sonst sie in ihrem Verhalten denselben entsprochen haben —; auch

die im Anfang das klinische Bild beherrschende generalisierte exfoliative Erythrodermie fällt nicht so sehr in die Wagschale; das Bild der diffusen Rötung und Schuppung der Haut ist ja im Verlauf der Erkrankung spontan verschwunden oder war später nur andeutungsweise mehr erhalten. Die besondere Eigenheit des Falles besteht vielmehr in der imposanten Beteiligung der Lymphdrüsen am Krankheitsprozesse. Es waren ja nicht nur die oberflächlichen, sondern auch alle tiefen und inneren Lymphdrüsen in verschiedenen Graden vergrößert, die Vergrößerung im allgemeinen eine enorme, stellenweise eine unförmliche, so daß man auch bei der Obduktion den Eindruck hatte, es handle sich evtl. um eine im lymphatischen Apparat etablierte Systemerkrankung. Lymphatische Leukämie konnte schon in vivo wegen des Fehlens der hierfür charakteristischen Blutveränderung ausgeschlossen werden, wohl aber kommt eine lymphatische Affektion in Betracht, bei der es noch nicht zu Blutveränderungen gekommen ist (echte Pseudoleukämie nach Pinkus) oder bei der es überhaupt zu Blutveränderungen in diesem Sinne nicht kommt (Kundrats Lymphosarkomatose, Palttauf-Sternbergs Lymphogranulomatose).

Der grob pathologisch-anatomische Befund im vorliegenden Falle paßt ja mehr oder weniger für alle diese in Frage kommenden Erkrankungen, weniger was die typischen Fälle anlangt, sondern in bezug auf die überall und immer wieder gelegentlich beobachteten atypischen Fälle dieser Krankheiten. So wissen wir, daß es Fälle von echter Pseudoleukämie nach Pinkus gibt mit massenhafter Tumorenbildung in der Haut; auch Bilder einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie sind hierbei beobachtet worden.

Besonders aber scheint der sub finem vitae erhobene Befund einer relativen Lymphocytose für Pinkussche Pseudoleukämie zu sprechen, während die Milz in unserem Falle schon zu denken gab, wissen wir ja, daß gerade die Leukämien mit aleukämischem Blutbilde die größten Milztumoren aufzuweisen pflegen. Was die Lymphogranulomatose anlangt, so besitzt dieselbe ja klinisch die allergrößte Ähnlichkeit mit der aleukämischen Form der lymphatischen Leukämie, so daß sie auch bis zu ihrer Abtrennung durch Sternberg-Paltauf als mit ihr identisch aufgefaßt und zusammen als Hodgkin-Disease bezeichnet wurde. Der Befund von Hauttumoren bei Lymphogranulomatose ist allerdings ein äußerst seltener; auch läßt die Milz unseres Falles die für die meisten Fälle von Lymphogranulomatose charakteristischen unregelmäßigen Infiltrate vermissen und vollends gegen sie scheint wohl die relative Lymphocytose zu sprechen.

Die Lymphosarkomatose ist leichter auszuschließen; wenn auch die besonders mächtigen Drüsentumoren am Halse sehr wohl als Ausgangspunkt der generalisierten Geschwulstbildungen betrachtet werden

könnten, so fehlt doch das sonst so charakteristische dominierende Befallensein einer einzigen Lymphdrüsengruppe ebenso wie ihr aggressives, tumorähnliches Verhalten.

Daß es sich um die zufällig einmal generalisierte Metastasierung eines irgendwo sitzenden primären malignen Blastoms handle, war, nur nebenbei bemerkt, schon auf Grund der genauen Obduktion ausgeschlossen; in gleicher Weise konnten auch Tuberkulose und Syphilis nicht in Betracht kommen.

Bleibt somit nur die klinische Diagnose — *Mycosis fungoides* — in engster Wahl mit Pinkusscher Pseudoleukämie übrig.

Lymphdrüenschwellungen, meist nur geringen Grades, wurden bekanntlich seit jeher bei *Mycosis fungoides* beobachtet, ohne daß ihnen besondere Bedeutung beigemessen wurde; sie wurden vielfach nur als nicht zum Krankheitsprozeß als solchem gehörige sekundär symptomatische Erscheinung aufgefaßt. Das gelegentlich deutlich regionäre, von der Lokalisation des Hautprozesses abhängige Auftreten der Lymphdrüenschwellungen, die Tatsache ihres vollständigen Fehlens bei vielen klassischen Fällen von *Mycosis fungoides* schien dafür zu sprechen. Nun aber wissen wir, durch die Untersuchungen von Zumbusch zunächst, daß auch makroskopisch unveränderte, also nicht durch Schwellungen auffallende Lymphdrüsen, bei *Mycosis fungoides* mikroskopisch die gleichen Veränderungen zeigen können wie die vergrößerten Lymphknoten, so daß von einem Fehlen der Lymphdrüsenbeteiligung nicht so ohne weiteres gesprochen werden kann. Und Paltauf's jüngste Arbeiten über *Mycosis fungoides* lehren uns, in den Lymphdrüsen in nämlicher Weise Lokalisationen des mykoiden Krankheitsprozesses zu sehen wie in der Haut und den verschiedensten inneren Organen.

Eine derartig hochgradige, buchstäblich universelle Lymphknotenschwellung, wie sie unser Fall zeigt, wurde aber bislang bei *Mycosis fungoides* wohl kaum beobachtet. Nur der von Paltauf - Zumbusch 1914 publizierte Fall von Sternberg muß ähnliche Verhältnisse dargeboten haben; auch hier bestand eine „nicht unbeträchtliche, fast universelle Schwellung der Lymphdrüsen“, die besonders am Halse, im Leberhilus und an der Wirbelsäule knollige Geschwülste und geschwulstartige Pakete gebildet haben, so daß der Fall in „einer früheren Zeit gewiß als Pseudoleukämie aufgefaßt worden wäre und als Beweis für einen Zusammenhang dieser Krankheitsprozesse gegolten hätte“. Auf das seltene Vorkommen solcher Fälle von *Mycosis fungoides* mit generalisierten Lymphdrüenschwellungen, die im Verein mit Milz-Leberschwellungen und Veränderungen des Blutbildes den ganzen Prozeß als Pseudoleukämie erscheinen lassen, hat Paltauf schon 1909 hingewiesen und solche Fälle als besonderen Typ der *Mycosis fungoides* aufgefaßt.

Bei einer derartigen weitgehenden Übereinstimmung des klinischen und grob pathologisch-anatomischen Bildes war es klar, daß nur die genaue histologische Untersuchung des vorliegenden Falles die Differentialdiagnose zwischen Mycosis fungoides und echter Pseudoleukämie ermöglichen kann.

Neben den Lymphdrüsentumoren war der Befund von Infiltraten und Knotenbildungen in Lungen, Pleuren, Epikard weniger auffallend. Neu erscheint — soweit ich der Literatur entnehmen kann — die Etablierung mykosider Infiltrate in der Schleimhaut der Trachea und der Skelettmuskulatur. In völliger Übereinstimmung mit Paltauf fanden auch wir die Knoten in den inneren Organen zum Teil schon makroskopisch von weitgehender Ähnlichkeit mit den Tumoren der Haut.

Zum Zwecke der histol. Untersuchung wurden Hautstückchen von verschiedenen Körperregionen, und zwar anscheinend unveränderte Haut, Haut über tiefsitzenden Infiltraten und von Stellen mit in ihr etablierten Tumoren entnommen, in Müller-Formol und Alkohol konserviert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden nach den üblichen Methoden (Hämalaun-Eosin, elastische Fasern nach Fränkel, Polychrom.-Methylenblau Unna, Methylgrün-Pyronin, Jadassohn Boraxmethylenblau) behandelt. Außerdem wurden die Lymphknoten verschiedener Größe und von den verschiedenen Körperregionen, sowie die einzelnen Organe an Stückchen untersucht, die in nämlicher Weise wie die Haut vorbehandelt waren.

Haut über kleinbohnengroßem, tiefsitzendem Infiltrat der seitlichen Thoraxwandung: Die Hauptschichten der Haut — Epidermis, Corium, Tela subcutanea — sind überall deutlich erkennbar. Durch breitere, stellenweise aber förmlich spitzige, von Epidermis und Papillarkörper gebildete Erhebungen und dazwischen liegende tiefe Furchen erhält die Oberfläche eine eigenartige Gestaltung.

Die Epidermis im allgemeinen von mittlerer Dicke, stellenweise auch merklich verdünnt (besonders das Strat. Malpighi erscheint auf einige wenige Zellreihen reduziert); Retezapfen spärlich, schmal und kurz, stellenweise wohl auch ganz geschwunden, so daß hier Epidermis und Corium geradlinig abgrenzen. Strat. corneum überall vorhanden, locker gefügt und deutlich geschichtet, mit spärlichen kernhaltigen Hornzellen. Strat. granulosum ganz undeutlich, stellenweise vollkommen fehlend. Die Zellen des Strat. Malpighi groß und wohlgebildet. Im Basalstratum sehr reichlich gelbbraunes Pigment, solches auch teils frei, teils in Chromatophoren im Papillarkörper. Strat. papillare sehr dicht gefügt, die zarten Gefäße weit und reichlich blutgefüllt, in ihrer Umgebung die Bindegewebskerne vermehrt mit vereinzelter Rundzellen und Plasmazellen.

Das Corium zeigt dichte, derbgewollte, stellenweise wie hyalinisierte Bindegewebsbündel, ist sehr kernarm, auch Follikel und Drüsen sehr spärlich. Nur um und zwischen einzelnen Schweißdrüsengruppen reichlicher Zellen verschiedener Art in unregelmäßiger Anordnung, der Hauptsache nach kleine Rundzellen vom Typus der Lymphocyten, vereinzelte Plasmazellen und auffallend große, verschieden gestaltige einkernige Zellen neben gewucherten spindelförmigen Bindegewebszellen. Das subcutane Fettgewebe ist größtenteils geschwunden, zwischen derben, homogenen Bindegewebszügen sind nur vereinzelte, hochgradig atrophische, zellreiche Fettgewebsinseln noch erkennbar. Hier in der Tela subcutanea der Hauptsache nach ist nun das kleinbohnengroße, so auch geformte Zellinfiltrat etabliert, das makroskopisch als tiefsitzendes Hautknötchen imponiert hat, mikro-

skopisch unverkennbar den Charakter eines Granulationsgewebes aufweist. Das Infiltrat ist gegen die Umgebung im allgemeinen scharf abgegrenzt, ja es scheint eine förmliche bindegewebige Kapsel herum gebildet dadurch, daß die angrenzenden Bindegewebsbündel durch das Infiltrat zur Seite gedrückt wurden. Durch die Masse des Infiltrates ziehen nach verschiedenen Richtungen schmalere und breitere Bindegewebszüge; das Infiltrat ist so aus mehreren kleineren und größeren Herden zusammengesetzt bzw. durch deren Konfluenz entstanden. Gerade an diesen bindegewebigen Septen zeigt sich das Phänomen der Auffaserung des präexisten-ten Bindegewebes durch die Infiltratzellen ungemein deutlich, sie scheinen stellenweise geradezu in ihre einzelnen Fibrillen zerfasert. So entsteht das Reticulum dieser Knoten, das natürlich dort, wo die Zellen sehr dicht gelagert sind, fast völlig verdeckt ist oder nur bei starker Vergrößerung feinstfädig sichtbar wird. Vom präexisten-ten Gewebe sieht man neben dem Reticulum auch da und dort im Infiltrat Fettzellen und vereinzelte größere Gefäße mit auffällig veränderter Wandung: ihre Adventitia und Muscularis sind in nämlicher Weise aufgefaser-
t wie das umgebende Bindegewebe, in den so entstandenen Maschen-
räumen die nämlichen Infiltratzellen. Man hat den Eindruck, als ob die Gefäß-
wandung fortschreitend von außen nach innen dem Infiltrat einverleibt würde. In den nach Fränkel gefärbten Elasticaschnitten erkennt man aber erst den ganzen Umfang dieser Gefäßaffektion. Während im allgemeinen die elastischen Fasern innerhalb des Knotens geschwunden sind, heben sich in der Masse des Infiltrates deutliche elastische Faserringe ab als einziger noch erkenn-
barer Teil eines Blutgefäßes, das nach Infiltration seiner Wandung und Aus-
füllung seines Lumens mit Infiltratzellen völlig im Infiltrat aufgegangen ist. Dabei ist der Knoten reichlich capillarisiert, strotzend mit Blut gefüllt. Ein Nerv, der im Schnitte der Länge nach getroffen ist, zeigt sich vollends von Infiltratzellen eingeschidet, ohne daß selbe zwischen die Nervenfasern eingedrungen wären.

Was nun die Formen der den Knoten bildenden Zellen anlangt, so fällt schon bei schwacher Vergrößerung eine hochgradige Polymorphie auf. In wirrem Durcheinander — die Zellmasse erscheint wie durcheinandergeschüttelt, so daß stellenweise die Zellen sehr dicht, an anderen Stellen wieder mehr schütter liegen — fallen besonders große, übrigens in der Größe verschiedene rundliche, ovale oder ganz unregelmäßig geformte Zellen auf mit dunklem, meist gekerbtem, großem Kern, manchmal wie Epitheloidzellen aussehend oder auch mit Plasmafortsätzen den Fibroblasten ähnlich, daneben reichlich kleine, regelmäßig runde Zellen vom Typus der gewöhnlichen Lymphocyten, gewucherte spindelförmige Bindegewebszellen, auch Plasmazellen; keine polynucleären Leukocyten. In den mit Methylgrün-Pyronin gefärbten Schnitten kann man auch reichlich rotgefärbte Schollen und Bröckelchen zwischen den Zellen nachweisen.

Haut eines etwa nußgroßen, flachhalbkugelig sich vorwölbenden, die ganze Dicke der Haut bis zur Muskulatur durchsetzenden Knotens, dessen Zentrum ein wenig nabelförmig eingesunken erscheint: die Hauptschichten der Haut nur ganz undeutlich voneinander abgrenzbar, da mit Ausnahme der Epidermis die Haut in ihrer ganzen Dicke von einem sehr zellreichen Infiltrat durchsetzt ist. Die Epidermis überall erhalten, aber beträchtlich über dem Infiltrat verdünnt, nur die Hornschicht ist ziemlich dick und reichlich aufgeblättert. Retezapfen fehlen vollkommen. Strat. papillare und subpapillare sehr zellreich, besonders um die, übrigens nicht auffallend hervortretenden Blutgefäße. Es sind der Hauptsache nach spindelige Bindegewebskörperchen und kleine Rundzellen. Im Strat. subpapillare beginnend, ziehen in verschiedenen Richtungen nach abwärts, längs der Gefäße, um Follikel und Drüsen angeordnete Zellherde, die sich mannigfach miteinander verbinden und schließlich zu einer einzigen

Zellmasse konfluieren. Auf den ersten Blick fällt wieder die Mannigfaltigkeit der Zellformen auf und die Regellosigkeit der Zellverteilung, hier dicht, dort schütter, förmlich einzeln in den spaltförmigen Räumen und Lücken zwischen dem aufgesplitterten Bindegewebe gelagert — ein höchst eigenartiges Bild! Die Abgrenzung des makroskopisch als solider Knoten imponierenden Zellinfiltrates ist nur gegen die Basis-Muskulatur bzw. Fascie derselben — eine scharfe, nach den Seiten zu verliert sich die Hauptmasse des Knotens allmählich, in die besagten Züge und Stränge sich auflösend. Überall sieht man, wie die Bindegewebsbündel des Corium durch die Zellmassen teils beiseite geschoben, teils in ihre Fibrillen zerfasert werden, wobei zweifellos auch eine Ödemburchtränkung das ihre zur Lockerung des Gewebes beiträgt. Unter den Zellen fallen auch hier protoplasmareiche Zellen auf mit meist sehr großen, dunkeln unregelmäßigen Kernen, wenn auch hier nicht so zahlreich wie im erstbeschriebenen Schnitt. Die Hauptmasse der Zellen sind kleine und größere regelmäßig runde Zellen von lymphocytärem Typus, daneben Plasmazellen und gewucherte Bindegewebskörperchen. Die elastischen Fasern sind im Bereiche des dichten Zellhaufens völlig geschwunden, dafür am Rande desselben oft in dichten Lagen angeordnet. Die Vascularisation ist keine so reichliche wie im erstbeschriebenen tiefsitzenden Knoten, die Veränderungen der größeren präexistenten Gefäße aber hochgradig. Namentlich am größten, im Schnitte quer getroffenen Gefäß sieht man deutlich, wie die Infiltratzellen nach Aufsplitterung der Adventitia in Zügen zwischen die Bündel der Muskulatur gegen die Intima vordringen.

Haut, die mehr diffus infiltriert erscheint: die Epidermis recht dick, bes. die Hornschicht ist mächtig entwickelt und reichlich lamellös aufgeblättert, mit kernhaltigen Hornzellen. Im Basalstratum wenig Pigment. Im Strat. papillare und subpapillare reichlich perivaskuläre Anhäufung von Zellen, und zwar kleineren und größeren Rundzellen, jungen Bindegewebszellen, Plasmazellen, daneben aber auch unverkennbar einzelne große uninucleäre Formen. Die Papillen, besonders auch das Strat. subpapill. sind locker gefügt und deutlich ödematös, die Papillen vielfach breit und keulenförmig gegen die Epidermis aufgetrieben. Nach den tieferen Lagen des Corium setzen sich die erwähnten Infiltrate fort, sich zu mehr oder weniger ausgebreiteten, ganz unregelmäßig begrenzten zellreichen Herden verdichtend, die herab bis zur Tela subcutanea mit ihrem reichlichen Fettgewebe zu verfolgen sind.

Haut ohne makroskopisch wahrnehmbares Infiltrat von einer Stelle, die gegen die Umgebung als bräunlich pigmentierter, kreisrunder, ein wenig eingesunkener Fleck erscheint: die Epidermis dünn, mit auffallend reichlichem gelbbraunem Pigment im Rete Malpighi und Basalstratum. Retezapfen kurz und schmal, vielfach nach der Seite zu verzogen. Das Corium auffallend derbfaserig, homogenisiert und nur in unmittelbarer Nachbarschaft der Gefäße im Strat. pap. und subpap. reichlichere Anhäufung von spindelförmigen Bindegewebskernen und vereinzelt Rundzellen. Das Fettgewebe der Tela subcut. völlig atrophisch; hier finden sich, hauptsächlich um Gefäße herum vereinzelt ganz kleine Infiltrate, die auf den ersten Blick als den schon mehrfach beschriebenen polymorphen Zellinfiltraten identisch erkannt werden können. Die Zellen liegen schütter und locker durcheinander in den Spalträumen eines deutlichen fibrillären Gerüstwerkes.

Lymphdrüsen: die Schnitte aus einem homogenen, mächtig vergrößerten Knoten im Retroperitonealraum zur Seite der Vena cava inf. zeigen, daß die normale Lymphdrüsenstruktur bis auf die überall erhaltene ziemlich derbe bindegewebige Kapel, die von ihr abgehenden Septen und das stellenweise recht dicht gefügte Reticulum völlig verwischt ist. Eine follikuläre Randzone oder Mark-

stränge sind nirgends mehr zu differenzieren; das lymphat. Gewebe auf spärliche, kleine Herde reduziert, ersetzt durch ein auf das deutlichste davon verschiedenes Zellmaterial, das im wirren Durcheinander die ganze Drüse erfüllt, bald dichter, bald lockerer gelagert ist und bezüglich der Zellformen die nämliche Polymorphie zeigt wie dies in der Haut aufgefallen war. Neben größeren Rundzellen, Plasmazellen und spindeligen Bindegewebskörperchen sind es wieder protoplasmareiche, rundliche, ovale oder polygonale Zellen mit auffallend großen, dunklen, eckigen Kernen, die in Verbindung mit dem überall sehr deutlichen Reticulum dem Infiltrat ein so eigenartiges Gepräge verleihen. Der Gewebsscharakter ist in den Lymphdrüsen vielleicht noch prononcierter als in den Hautknoten. Gelegentlich sind am Rande die ursprünglichen Follikelformen noch andeutungsweise erhalten, die kleinen regelmäßig runden Lymphocyten aber völlig daraus verschwunden und ersetzt durch das bereits beschriebene Zellmaterial. Besonders die Randsinusräume sind stellenweise förmlich vollgepfropft damit. Die sklerosierte Kapsel ist stellenweise reichlich infiltriert, und zwar sind es der Hauptsache nach die gewöhnlichen Lymphocyten, neben ihnen aber auch da und dort große uninucleäre Formen. Die Drüsenkapsel ist mit der anliegenden Vena cava inf. durch fibröses Gewebe festverwachsen, so daß die Abgrenzung eine undeutliche wird, um so mehr, als überall, auch in der Venenwandung, und zwar in der Venenintima in diffuser Ausbreitung das polymorphzellige Granulationsgewebe sich entwickelt hat, dessen große Zellen hier, in kleinen Haufen beisammen, den Eindruck neoplastischer Elemente machen.

Einen ganz ähnlichen histologischen Befund bieten die Lymphknoten der verschiedenen anderen Körperregionen, die großen sowohl als auch die nicht auffällig vergrößerten. Verschiedenheiten bestanden nur in der Intensität der Ausbreitung und Entwicklung des eigenartigen Granulationsgewebes, indem in manchen Lymphknoten evtl. noch reichlich lymphatische Zellen erhalten waren. Die makroskopisch als Nekrosen imponierenden Stellen in einzelnen großen Knoten bieten auch mikroskopisch das Bild des nekrotischen Zell- und Kernzerfalles.

Die tracheo-bronchialen Lymphknoten sind tuberkulös verändert; neben frischen miliaren Tuberkeln finden sich ausgebreitete käsige Nekrosen und fibröshyalinentartete Partien, ohne daß man das eigenartige Granulationsgewebe der übrigen Lymphknoten in diesen Lymphdrüsen nachweisen könnte.

Etwa haselnußgroßer Knoten am weichen Gaumen:

Von der Gaumenschleimhaut ist an der Stelle der stärksten Verwölbung des Knotens nur mehr das mehrfach geschichtete Plattenepithel zu sehen, wie es kontinuierlich und unverändert darüber hinwegzieht; Tunica propria und Submucosa sind eingenommen von einem dichten Zellinfiltrat, das, von lymphatischen Bildungen deutlich verschieden durch seine Eigenheit auffällt. Dort, wo der Knoten das Niveau der übrigen Nasen- Rachenmucosa wieder erreicht, werden die einzelnen Schichten der Schleimhaut-Tunica propria, eine Art Muscularis mucosae, Submucosa mit den Drüsen wieder sichtbar. Das den Knoten bildende Infiltrat zeigt mit besonderer Deutlichkeit die charakteristische Zusammensetzung aus polymorphen Zellen, unter denen reichliche große uninucleäre neben den übrigen bekannten Formen auffallen. Die Zellen liegen wirr durcheinander, meist sehr dicht in einem ganz deutlichen, zarten, da und dort auch durch derbere Faserzüge verstärkten Reticulum mit zahlreichen weiten, strotzend mit Blut gefüllten Capillaren. An Zahl überwiegen die großen uninucleären Zellen bedeutend die übrigen Zellformen.

Die Infiltratzellen sind auch zwischen und in die Schleimdrüsen in der Tiefe der Submucosa gedrungen, so daß nur mehr Reste von Drüsenschläuchen inmitten der Zellmassen zu erkennen sind. Die größeren präexistenten Gefäße zeigen mit

den großen Uninucleären infiltrierte Wandungen, die bis unter das Endothel der Intima vordringen und wohl auch das Lumen ausfüllen. Die an die Knoten grenzende Schleimhaut zeigt strotzend mit Blut gefüllte Capillaren und reichliche gewöhnliche Rundzelleninfiltration der Tunica propria; in der Submucosa aber, und zwar vorwiegend anscheinend an der Stelle präexistenter lymphat. Gewebsbildungen ist typisches Zellmaterial etabliert vom Charakter der Zellen des Knotens.

Walnußgroßer Knoten im Unterlappen der rechten Lunge:

Der Knoten, gebildet von typischem Granulationsgewebe mit besonders reichlichen großen Uninucleären ist gegen das umgebende, lufthaltige Lungengewebe ziemlich deutlich abgegrenzt und wird von Pleura überzogen, die bis auf wenige Lagen aufgefaserst und zellig infiltriert ist. Vom Lungengewebe ist nichts mehr zu sehen, nur dort, wo die Zellen nicht zu dicht gelagert sind, läßt eine Art alveolarer Anordnung der Zellmassen das präexistente Gewebe vermuten. Die Wandungen der Blutgefäße und Bronchien bis zur Unkenntlichkeit zellig infiltriert und aufgefaserst. Das Epithel der Bronchienschleimhaut ins Lumen abgestoßen oder ganz zugrunde gegangen, so daß der Bronchus als solcher kaum noch erkennbar bleibt. Im stellenweise dicht gefügten Reticulum reichlich Kohlenpigment. Zahlreiche Capillaren. Die Verteilung der Zellen im Knoten ist ganz unregelmäßig, derart, daß ganz dichte Zellhaufen neben ganz zellarme Stellen zu liegen kommen. Das Lungengewebe in unmittelbarer Umgebung des Knotens ist lufthaltig und zeigt im allgemeinen nur die Erscheinung unbedeutender Kompression durch die Knoten, jedenfalls kann von einer fibrinösen Exsudation oder Transsudation in den Nachbaralveolen nichts konstatiert werden. Die Wandungen der Alveolen sind allerdings zellreich, ihre Capillaren mit Blut gefüllt und die Alveolarepithelien stellenweise in Proliferation und Desquamation begriffen. Im Bindegewebe um größere Gefäße zeigen sich auch in der Nachbarschaft des Knotens ganz umschriebene Anhäufungen großer, verschieden geformter Zellen.

Schnitte aus makroskopisch anscheinend unverändertem, jedenfalls nicht infiltriertem Lungengewebe lassen in ganz unregelmäßiger Verteilung im Bindegewebe um die größeren Gefäße, zwischen diesen und den Bronchien und besonders innerhalb der Wandung der größeren Bronchien deutlich kleine Herde des eigenartigen Granulationsgewebes erkennen. An einer Stelle besonders erscheint isoliert, inmitten unveränderten Lungengewebes ein größerer Bronchus durch das Granulationsgewebe völlig zerstört, das allseits durch die Muscularis bis unter das Epithel vorgedrungen war; das Lumen von zerfallendem Epithel ausgefüllt.

Die flachen Knoten in der Schleimhaut der Trachea sind bedingt durch ein Zellinfiltrat, das hauptsächlich subepithelial in der T. propria diffus angeordnet sich ausbreitet und dort, wo sich das Infiltrat knotig über das Niveau vorwölbt, auch in die Tiefe der Submucosa zwischen den Drüsen eindringt, wobei die Auf-faserung der Muscularis mucosa durch die Infiltratzellen sehr deutlich zu sehen ist. Das Infiltrat ist subepithelial reichlich vascularisiert und gleicht in seiner Eigenheit vollkommen den Infiltraten in den Lungen usw.

Die Milz zeigt, abgesehen von unbedeutender Sklerosierung der Kapsel, der Trabekel und des Pulpareticulums und hyaliner Umwandlung der Wandung der kleinen Arterien keine Besonderheiten; ihre Struktur durchaus erhalten. Entsprechend ihrem makroskopischen Aussehen ist sie dicht gefügt, die Pulpa zell- und blutreich, Follikel mäßig reichlich o. B.

Das Knochenmark der langen Röhrenknochen erweist sich bei mikroskopischer Untersuchung als teilweises Zellmark. Zwischen stellenweise gallertig-atrophischen Fettzellen Züge und Felder von Zellen und weiten Bluträumen; neben den gewöhnlichen Markelementen reichlich gelbbraunes Pigment.

Die histologische Untersuchung der verschiedenen in der Haut, in der Schleimhaut des Rachens, des Larynx, der Trachea, in den Skelettmuskeln, den Lungen und Lymphdrüsen etablierten knotigen Infiltrate und Tumoren ergibt also weitestgehende Übereinstimmung ihres histopathologischen Verhaltens. Überall erweisen sich die Infiltrate, ob sie nun große oder nur unbedeutende Knoten bilden, dargestellt durch ein zellreiches Gewebe, dessen Granulationsgewebscharakter auf das deutlichste zutage tritt. Struktur und Zellenbau der Infiltrate sind so eigenartig, daß eine Verwechslung mit irgendeinem der bekannten Granulationstumoren ausgeschlossen erscheint, im besonderem aber ihre Unterscheidung gegenüber lymphatischen Bildungen geradezu auf den ersten Blick möglich ist. Vor allem imponiert die Mannigfaltigkeit der Zellen, die in wirrem Durcheinander, bald ganz dicht, bald schütter in den Lücken und Spalten eines vielfach höchst auffallenden Reticulums gelagert sind. Neben kleinen und größeren, regelmäßig runden Zellen mit relativ großem, gleichmäßig rundem, dunkelgefärbtem Kern und ganz schmalem Plasmasaum, Lymphocyten entsprechend, neben spindelligen Bindegewebszellen und Plasmazellen sind es besonders protoplasmareiche, verschieden geformte Zellen mit großen, rundlich-ovalen, gekerbten oder ganz unregelmäßigen dunklen Kernen, die dem Bilde sein charakteristisches Gepräge geben. Diese wesentlichen Züge des histologischen Bildes kehren in allen Schnitten wieder, so daß sich unbedeutende Verschiedenheiten nur insofern ergeben, als die Infiltrate manchmal besonders reichlich die großen Uninucleären aufweisen, anderswo diese Zellen wieder mehr oder weniger zurücktreten. Nirgends sieht man Vereiterung, nirgends vielkernige Riesenzellen, auch die Nekrosen sind recht beschränkt. Zweifellos ähnliche Bilder zeigt nur das entzündliche Granulationsgewebe der Lymphogranulomatose mit seiner ebenfalls außerordentlichen Polymorphie des Zellmaterials. Immerhin lassen sich die Sternbergschen Zellen mit ihren tiefgelappten, geweihartigen Riesenkernen ohne weiteres von unseren großen Uninucleären unterscheiden. Alles in allem besteht wohl kein Zweifel, daß die knotigen Infiltrate und Tumoren im vorliegenden Falle einander gleichwertige Manifestationen einer Mycosis fungoides, daß sie echte mykoidische Krankheitsprodukte darstellen.

Von besonderem pathologisch-anatomischem Interesse erscheint nun auch unser zweiter Fall, der wie der erste, in der hiesigen Dermatol. Klinik beobachtet wurde. Ohne mich mit der Klinik des Falles befassen zu wollen, sollen im folgenden nur die wichtigsten klinischen Daten, wie ich sie der von Herrn Prof. Polla nd freundlichst überlassenen Krankengeschichte entnehmen konnte, angeführt werden:

Der 47jährige Fabrikarbeiter F. P. am 5. V. 1919 zum ersten Male ins Spital aufgenommen; nach der Anamnese hatte Pat. vor 5 Jahren einen Hautausschlag, der auf den Extremitäten große Flecken bildete, die stark juckten. Seit 1913 arbeitete Pat. in einem Betriebe, wo er viel mit Schwefelsäure zu tun hatte. Im Sommer 1918 litt er an einem an den Beugeseiten der Hände und Füße lokalisiertem Ekzem mit reichlicher Schuppung. Seitdem hat sich der Prozeß allmählich über die ganze Haut — mit Einschluß des behaarten Kopfes — ausgebreitet. Gleichzeitig stellten sich auch Kältegefühl, Frösteln und Gewichtsabnahme ein. 2 Geschwister angeblich an Tuberkulose gestorben. Dem Befunde einer dauernden diffusen Rötung, Schwellung und Schuppung der Haut ohne sonstige charakteristische Efflorescenzen entsprechend, wurde die Diagnose auf Pityriasis rubra gestellt. Pat. wurde am 29. VIII. 1919 gebessert entlassen. Gegen Ende des Jahres neuerliche Spitalsaufnahme. Am 25. XII. 1919 bei unverändertem äußerem Aspekt einer generalisierten exfoliativen Erythrodermie anhaltendes Fieber um 39° mit Schüttelfrösten ohne bestimmte Organerscheinungen. Die oberflächlichen Lymphdrüsen alle sehr druckempfindlich und deutlich vergrößert, Milztumor, Piquet +. Am 8. I. 1920 unter zunehmender Schwäche und geringer Atemnot Exitus letalis. Klinische Diagnose: Pityriasis rubra.

Obduktionsbefund: 9. I. 1920: Kaum mittelgroße männliche Leiche von mäßig kräftigem Knochenbau, schwächlicher Muskulatur, hochgradig abgemagert. Die Haut über dem ganzen Körper ohne Ausnahme in auffälliger Weise verändert: sie ist diffus blauröt gefärbt und reichlich bedeckt von kleineren und größeren, zum Teil lamellosen, weißlichen, trockenen Schuppen, die sich leicht wegwischen und abheben lassen. Diese Schuppung zeigt sich auch auf der behaarten Kopfhaut, hier aber nur in Form eines mehrlartigen Staubes zwischen den schütterten Haaren. Dabei ist die Haut entschieden verdickt, nur in groben Falten abhebbar, derb und ganz unelastisch. Außer der Rötung Schwellung und Schuppung nirgends irgendwelche besonders gestaltete Hautefflorescenzen. Nur über den beiden Handrücken scheint die Haut weniger rot, dünner und glatt. Nägel ohne Befund. Die sichtbaren Schleimhäute blutleer und trocken. Augen tief in die Orbita zurückgesunken. Der Hals mittellang und recht schlank; durch Palpation lassen sich beiderseits voneinander abgrenzbare, ziemlich derb-elastische, bohnen- bis haselnußgroße Knoten — Lymphknoten wohl entsprechend — feststellen; dieselben Lymphknotenpakete in beiden Axillae und in inguine. Die Haut über den Knoten verschieblich ebenso wie die Pakete auf der Unterlage. Thorax wenig gewölbt, mittellang und -breit. Abdomen eingesunken, ohne besonderen Palpationsbefund. Untere Extremitäten keine Ödeme. Hoden im Scrotum, auffallend klein. In der rechten Ellenbogenbeuge und rechts in inguine, je ein kleiner, oberflächlicher Hautabsceß.

Die weichen Schädeldecken fühlen sich lederartig derb und dick an, trotz fast völligen Fettmangels. Das knöcherne Schädeldach ziemlich geräumig, längs-oval, symmetrisch, kompakt o. B. Die Dura von mittlerer Spannung, wenig durchblutet, feucht glänzend; im Sichelblutleiter wenig liches flüssiges Blut. Dura-innenfläche spiegelnd glatt und glänzend. Die inneren Hirnhäute durchaus zart, mäßig gespannt, wenig durchblutet und stark durchfeuchtet. Gyri und Sulci o. B. An der knöchernen Basis fällt die Gegend der Sella turcica auf; ihr entspricht ein annähernd kreisförmiges, 12 mm im Durchmesser haltendes, 10 mm tiefes Loch, in das man bequem die Kuppe des Zeigefingers legen kann; am Grunde, zunächst gar nicht sichtbar, findet sich die kleine, abgeflachte Hypophyse.

Das Gehirn ziemlich weich, wenig durchblutet und stärker durchfeuchtet; Rinde schmal, lichtgrau. Ventrikel ein wenig weiter, mit klarer Flüssigkeit als Inhalt, Ependym zart. Die Substanz des Kleinhirns wie die des Großhirns.

Stammganglien o. B. Gefäße der Basis von entsprechendem Kaliber, zartwandig, blutleer.

Unterhautzellgewebe nahezu vollkommen fettlos, die Muskulatur deutlich atrophisch. Beide Lungen gebläht, berühren sich in der Mittellinie, so daß sie den Herzbeutel völlig verdecken. Pleurahöhlen leer. Oberlappen der linken Lunge durchaus lufthaltig, von dunkelschwarzroter Farbe. Am Durchschnitt das Gewebe von der nämlichen Färbung; von der glatten Schnittfläche entleert sich spontan und auf Druck reichlich blutige, fast schaumlose Flüssigkeit. Die Bronchialschleimhaut dicker und von blauer Farbe, mit blutigem Schleim bedeckt. Die Verhältnisse an der rechten Lunge entsprechen jenen an der linken. Die Lymphknoten am Hilus klein, stark anthrakotisch mit vereinzelt kleinen krümeligen Kalkherden.

Das Herz klein, epikardiales Fettgewebe spärlich, sulzig, Gefäße geschlängelt. Das Myokard dunkelbraunrot, ziemlich fest. Klappenapparate zart und schlußfähig. Aorta o. B.

Die Schleimhaut der Mund- und Rachenhöhle von einem ziemlich festhaftenden, schmutzig graugelblichen-bräunlichen Belage bedeckt. Tonsillen mittelgroß, stark zerklüftet, mit reichlichen krümeligen Pfröpfen in den Buchten. Im Oesophagus der nämliche Belag. Schleimhaut des Larynx und der Trachea blaß grauweiß, o. B. Der lymphatische Rachenring nicht auffallend. Die beiden Schilddrüsenlappen sehr klein und derbkonsistent, ihr Gewebe dicht und deutlich körnig, graugelbbraun. Die cervicalen Lymphknoten beiderseits durchwegs, aber im allgemeinen nur unbedeutend vergrößert, gegen die Haut und das umgebende Gewebe verschieblich, rollbar, untereinander deutlich abgegrenzt, wenn auch zu größeren Paketen verbunden, von derb elastischer Konsistenz und blauer Farbe; die Schnittfläche ebenso gefärbt mit einzelnen unscharf begrenzten blässer, graurot gefärbten Flecken, feuchtglänzend; keine distinkten Knötchenbildungen, keine Verkäsung oder Eiterung. Die Lymphknoten an der Bifurkation der Trachea groß, derb induriert, grauweiß.

Leber von mittlerer Größe, ihre Ränder etwas stumpfer, Kapsel zart; Oberfläche graugelbbraun. Konsistenz ziemlich beträchtlich, der Blutgehalt ein mittelmäßiger, Acinuszeichnung sehr deutlich.

Die Milz $24 \times 12 \times 8$ cm, ihre Kapsel gespannt, Oberfläche glatt, von dunkelblauer Farbe und ziemlich derber Konsistenz; am Durchschnitt ist das Gewebe dichtgefügt, blutreich, schwarzrot, Pulpa läßt sich recht reichlich abstreifen, Trabekeln dicht und deutlich. Auf schwarzrotem Grunde heben sich, in Unmengen durch die Masse der Milz zerstreut, kleinste, submiliaren Tuberkeln täuschend ähnliche graudurchscheinende Knötchen und Streifen sehr auffällig ab. Der Großteil der Knötchen ist scharf umschrieben und deutlich über das Niveau vorspringend; daneben sind auch größere, grauweiße, weniger distinkte Follikel zu erkennen.

Die Nieren, in wenig fettreiches Gewebe eingehüllt, von mittlerer Größe und entsprechender Form. Kapsel ohne Substanzverluste abziehbar, Oberfläche bis auf vereinzelte seichte Absorptionen glatt und gleichmäßig graurot gefärbt, Konsistenz eine mittlere. Am Durchschnitt zeigt sich die stellenweise verschmälerte Rinde von den Pyramiden deutlich abgegrenzt, von entsprechender streifiger Struktur.

Harnblase zusammengezogen, enthält eine geringe Menge dunklen, klaren Harns; Prostata klein, ihre Schnittfläche glatt, grauweiß. Der Magen wenig ausgedehnt, seine Schleimhaut reichlich gefaltet, verdickt, mit reichlichem Schleim bedeckt, blaß graugelblich gefärbt. Dünn-Dickdarm bis auf mäßige Schwellung und Rötung der Schleimhaut besonders im Colon ascendens ohne Befund. Die mesen-

terialen Lymphdrüsen kaum auffällig vergrößert, graurot. Pankreas, Nebennieren o. B. Die retroperitonealen Lymphdrüsen durchwegs ein wenig vergrößert, wenn auch nicht in dem Maße wie die oberflächlichen Lymphknoten, wie diese bläurot und derb konsistent.

Die langen Röhrenknochen enthalten neben Fettmark, auch reichlich weiches, dunkelrotes Zellmark.

Rückblickend können wir also feststellen: Bei einem 47-jährigen Manne — dessen Erkrankung mehr als eininhalb Jahre bestanden hatte — nachdem er schon mehrere Jahre zuvor an juckenden Ausschlägen gelitten hatte — und während achtmonatiger genauer klinischer Beobachtung als Pityriasis rubra imponierte, fand sich bei der Obduktion eine auffallende Affektion der gesamten Körperhaut, charakterisiert durch diffuse, ganz einformig monotone Rötung, Schwellung und Verdichtung der Haut nebst reichlicher, kleienförmiger und großlamellöser Schuppung ohne sonstigen Efflorescenzen wie etwa Quaddel-, Papel-, Pustel-, Blasenbildungen, die auch während der ganzen Dauer der Erkrankung angeblich niemals zu beobachten waren. Außerdem wurde eine zum Teil recht erhebliche Schwellung sämtlicher oberflächlicher Lymphknoten festgestellt, besonders die axillaren und inguinalen Drüsen bildeten mächtige tast- und sichtbar vorgewölbte Pakete. Die Eröffnung der Körperhöhlen ergab einen mächtigen Milztumor mit Bildung zahlloser kleinster Knötchen im Milzgewebe, Schwellung fast sämtlicher tiefen und inneren Lymphdrüsen, an Mächtigkeit allerdings weit hinter den subcutanen zurückbleibend, unbedeutende Reste tuberkulöser Veränderungen der Lungenhilusdrüsen und die Erscheinungen hochgradiger Kachexie mit Atrophie der Organe besonders der Hypophyse und Schilddrüse. Als letzte Todesursache fand sich beiderseitige hypostatische Pneumonie vor.

Der grob anatomische Befund schien zunächst mit der klinischen Diagnose wohl vereinbar. Als Pityriasis rubra bezeichnet man ja heutzutage eine engumschriebene Gruppe von Hauterkrankungen — als solche imponieren sie zum mindesten — charakterisiert dadurch, daß das Krankheitsbild dauernd — der Verlauf ist ein exquisit chronischer — durch die Symptome diffuser Rötung und Schuppung beherrscht wird, sich gewissermaßen mit den Symptomen erschöpft insofern, als andere Veränderungen der Haut hierbei nicht beobachtet werden. Die Ätiologie dieser Erkrankungen, deren wichtigster Typ die Pityriasis rubra Hebra ist, ist völlig unbekannt.

An eine solche Pityriasis rubra Hebra hatte man im vorliegenden Falle klinischerseits auch gedacht.

Erst die auffälligen Veränderungen der Milz und der Befund einer, wenn auch nur unbedeutenden, so doch fast universellen Schwellung auch der tiefen und inneren Lymphknoten fordert pathologisch-anatomisch zu differentialdiagnostischen Erwägungen auf. Unsere heutige

rigorose Auffassung der Pityriasis rubra ist ja das Ergebnis mühevoller klinischer Beobachtung und scharfsinniger differentialdiagnostischer Erwägungen. Seinerzeit war die Gruppe Pityriasis rubra ein Komplex der verschiedensten, ätiologisch differenten Krankheiten, alle jene Krankheitsfälle, die durch diffuse Rötung und Schuppung der Haut besonders auffallend waren, umfassend. F. v. Hebra hat dann als erster die Verhältnisse dieser zu ständiger Verwirrung Anlaß gebenden Krankheitsgruppe zu klären begonnen, durch Präzisierung seines Typ der P. rubra Hebra als selbständige, ätiologisch einheitliche Erkrankung ausgezeichnet durch eminent chronischen Verlauf und eine „seltene Monotonie der Erscheinungen“, nämlich ausschließlich diffuse Rötung und Schuppung der Haut mit schließlicher ausgesprochener Atrophie derselben. In der Folgezeit war es vor allen Brocq, der sich bemühte, nach genauer kritischer Sichtung aller bis dahin beobachteter Fälle, die große Gruppe der durch Rötung und Schuppung auffallenden Krankheiten in verschiedene Typen einzuteilen. Nach Abgrenzung der offenkundig sekundären Fälle, bei denen das Krankheitsbild nur durch die ausnahmsweise einmal universell gewordene Ausbreitung eines Ekzems, Lichee, Psoriasis, Urticaria, Pemphigus usw. zustande kommt, unterschied Brocq die verschiedensten Typen innerhalb dieser von ihm als generalisierte exfoliative Erythrodermie bezeichneten Krankheitsgruppe. Allein seine Einteilung basierte bei völliger Unkenntnis der ätiologischen Faktoren nur auf unsichern, veränderlichen klinischen Eigentümlichkeiten, war also wissenschaftlich nicht entsprechend fundiert. Erst in jüngster Zeit sind wir auf Grund von genau beobachteten und nach allen Richtungen (hämatologisch, histopathologisch und autoptisch) untersuchten Fällen in der Lage, verschiedene Typen dieser Gruppe ihren verschiedenen ätiologischen Faktoren entsprechend zu präzisieren und gegeneinander abzugrenzen. Heute sehen wir in der diffusen Rötung und Schuppung der Haut nicht so sehr die Krankheit selbst, als vielmehr ein in der Regel toxisch bedingtes Symptom eines tiefersitzenden Allgemeinleidens. Wir kennen Fälle von generalisierter exfoliativer Erythrodermie, die auf die Wirkung medikamentöser Gifte (Hg, Chinin, Antipyrin) zurückzuführen sind; oder aber es handelt sich um bakteriotoxische Noxen, z. B. Toxine der Tuberkelbacillen oder um Noxen, die denen der Leukämie bzw. Pseudoleukämie, der Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides identisch sein müssen. Bei allen diesen Krankheiten beobachtet man hin und wieder einmal das Auftreten einer generalisiert exfoliativen Erythrodermie und sehen wir selbe unter Umständen derart das Krankheitsbild beherrschen, daß erst die genaue autoptische Untersuchung des Falles das zugrunde liegende Allgemeinleiden aufzudecken imstande ist. Solche Fälle führen dann zu jener engumschriebenen, obenerwähnten Gruppe generali-

sierten exfoliativen Erythrodermie, deren Ätiologie bislang völlig unbekannt ist, und die wir darum wohl auch als idiopathische exfoliative Erythrodermien bezeichnen. Ihr bekanntester Typ ist die Pityriasis rubra Hebra, von ihr hauptsächlich nur im Verlauf verschieden die *Dermatitis exfoliativa generalisata chronica Brocq*.

Wir sehen demnach, daß auf Grund des grob anatomischen Befundes unter entsprechender Berücksichtigung der klinischen Beobachtungen im vorliegenden Falle folgende Krankheiten differentialdiagnostisch in Betracht kommen: 1. die idiopathischen generalisierten exfoliativen Erythrodermien — Typ Hebra; 2. generalisierte exfoliative Erythrodermie als Symptom bzw. Hautlokalisation einer Leukämie bzw. Pseudoleukämie, Lymphogranulomatose und Mycosis fungoides. Für die Diagnose Pityriasis rubra Hebra wird bekanntlich die schließliche Ausbildung einer hochgradigen Atrophie der Haut als besondere Eigenheit dieser generalisierten exfoliativen Erythrodermie gefordert. Von einer solchen ist aber im vorliegenden Falle nicht die Rede; wie erwähnt war, die Haut des ganzen Körpers dick und derb infiltriert, nur in groben Falten abhebbar. Und da der tödliche Ausgang allein nur auf Rechnung des Allgemeinleidens zu bringen war, erledigt sich die Frage, ob vielleicht erst bei längerem Bestande der Krankheit die Atrophie zur Ausbildung gekommen wäre, von selbst.

Hingegen bleibt bei Erythrodermia leucaemica resp. pseudoleucaemica die Haut dauernd verdickt. Daneben aber bestehen die Erscheinungen der Leukämie, besonders die charakteristischen Veränderungen des Blutes. Von solchen wurde nun klinischerseits im vorliegenden Falle nichts erwähnt und dergestalt die Möglichkeit einer leukämischen Erkrankung unwahrscheinlich, wenngleich es auch klar war, daß nur die histologische Untersuchung der Veränderungen der Haut, Lymphdrüsen und Milz die endgültige Entscheidung bringen konnte. Dies gilt in gleicher Weise auch für die Feststellung einer der Erythrodermie zugrunde liegenden Lymphogranulomatose, die ja klinisch und grob anatomisch weitestgehende Ähnlichkeit mit den leukämischen Erkrankungen hat. In Anbetracht des negativen Blutbefundes scheint die Möglichkeit, daß es sich in unserem Falle um die seltene Form der Mycosis fungoides mit generalisierter exfoliativer Erythrodermie handle, besonders in den Vordergrund gerückt. Besnier-Hallopeau und Leredde haben als seltene Varietät der Mycosis fungoides Fälle beschrieben, bei denen eine generalisierte exfoliative Erythrodermie die Szene des ganzen Prozesses eröffnet oder m. w. spät nach dem Auftreten von präfungoiden Erscheinungen dem Falle ein charakteristisches Gepräge gibt und haben in solchen Fällen von diffuser Mycosis fungoides gesprochen. Dabei bleibt die Haut immer m. w. verdickt und derb, die Röte ist eine livide und die Schuppung unter Umständen reich-

lich, lamellös, deutlicher Haarausfall, Nägel o. B. Immer zeigen sich dabei multiple Lymphdrüenschwellungen, bald stärker, bald schwächer ohne Erweichung und Eiterung. Selten kommt es dabei zur Manifestation typischer, pathognomonischer mykosider Tumoren, häufiger bleiben die Infiltrate klein und flach oder kommen überhaupt zu keiner nennenswerten Ausbildung. Das grob anatomische Bild im vorliegenden Falle entspricht nun in allen seinen Zügen, namentlich auch, was die auffälligen Veränderungen der Milz anbelangt, einer solchen diffusen Form der Mycosis fungoides; entscheidend für die Diagnose ist wiederum nur das Ergebnis der histologischen Untersuchung, seitdem wir wissen, daß allen mykosiden Krankheitsmanifestationen ein spezifisches, eigenartiges Granulationsgewebe zugrunde liegt.

Entsprechend dem makroskopischen Befunde von der Hauptsache nach nur oberflächlichen Hautveränderungen, zeigen sich auch im mikroskopischen Bilde die Veränderungen der Haut besonders in den obersten Lagen derselben etabliert; die Epidermis ist dick, namentlich die Hornschicht ist mächtig entwickelt, locker gefügt, deutlich geschichtet und vielfach lamellös aufgeblättert, mit kernhaltigen Hornzellen. Stratum granulosum stellenweise fehlend oder nur in einziger Zellreihe vorhanden. Die Retezellen recht groß mit spärlichen Kernteilungsfiguren, zwischen ihnen rundliche oder gestreckte Wanderzellen. Im Stratum basale, das sehr niedrig erscheint, fehlt das Pigment fast vollkommen. Retezapfen ziemlich reich und zum Teil tief gegen das Corium vordringend. Dementsprechend auch die Papillen mächtig entwickelt, stellenweise fast bis zur Epidermisoberfläche vordringend, dabei vielfach kolbig gestaltet oder keulenförmig gegen die Epidermis zu aufgetrieben infolge Ödemdurchtränkung. Zwischen den ganz locker gefügten, auseinandergedrängten zarten Bindegewebsbündeln, besonders aber in unmittelbarer Nachbarschaft der reichlich mit Blut gefüllten Capillaren der Papillen finden sich dichte Ansammlungen verschiedenartiger Zellen: kleine gewöhnliche Lymphocyten, jugendliche Bindegewebszellen mit längs-ovalem Kern, vereinzelte Plasmazellen und gelegentlich auffallend große, verschieden geformte Zellen mit großen dunklen Kernen. Das Stratum subpapillare sehr deutlich gegen die tiefen Lagen des Corium abgegrenzt, da in ähnlicher Weise wie die Papillen reichlich zellig infiltriert, während das Corium im allgemeinen zellarm erscheint. Die Zellen liegen hauptsächlich perivascular und wird so entsprechend der Anordnung des subpapillaren Gefäßnetzes durch Konfluenz der Herde ein diffuses, bandartig ausgebreitetes Zellinfiltrat gebildet. Mit den senkrecht vom subpapillaren Gefäßnetz gegen die Papillen aufsteigenden Gefäßen setzt sich das Infiltrat in die Papillen fort, während eine solche Fortsetzung nach abwärts im allgemeinen nicht zu sehen ist. Hier in den tiefen Lagen der Cutis fällt die besonders derbwellige Beschaffenheit der Bindegewebsbündel auf; Zellhäufungen finden sich nur in nächster Umgebung einzelner Knäueldrüsen. Das subcutane Fettgewebe spärlich atrophisch mit reichlichen gelbbraunen Pigmentschollen. Elastische Fasern o. B. (In den nach Fränkel gefärbten Elasticaschnitten zeigt sich das Ödem der Papillen und die Gruppierung der Zellinfiltrate besonders deutlich.) Die Zusammensetzungen der Zellanhäufungen aus polymorphen Zellformen ist überall eigenartig, während bezüglich der Massigkeit der Infiltrate verschiedene Hautstellen nicht unbedeutende Differenzen aufweisen. So fehlt in der Haut der Unterschenkel die sonst so deutliche Infiltration der Papillen voll-

kommen und beschränkt sich die Infiltration völlig auf das Str. subpap., so daß dieses durch eine Schicht unveränderten Bindegewebes sehr scharf gegen die Epidermis abgegrenzt erscheint. Die Rumpfhaut wiederum zeigt reichlich gelbbraunes Pigment im Basalstratum der Epidermis und in den Papillen, diese dabei dichtzellig infiltriert, so daß das präexistente Gewebe völlig verdeckt erscheint, die Gefäße strotzend mit Blut gefüllt.

Schnitte aus den bis dattelgroßen inguinalen Lymphknoten lassen die normale Lymphdrüsenstruktur völlig vermissen. Man sieht keine follikuläre Randzone oder Markstränge mehr, lymph. Zellmaterial findet sich nirgends in irgend nennenswerten Komplexen, ist vielmehr nur diffus eingestreut zwischen Zellen, die im regellosen Durcheinander die Drüsen erfüllen und in der Größe, Form und Tinktion deutlich verschieden sind von lymphat. Zellmaterial. Die Zellen sind durchwegs protoplasmareicher, rundlich-oval oder unregelmäßig geformt, mit zum Teil auffallend massigen rundlichen oder eckigen dunklen Kernen; daneben reichlich Fibroblasten. Die Zellen liegen eingestreut in den Maschen- und Spalträumen eines zum Teil recht dichten Reticulums. Die bindegewebige Kapsel der Drüsen ist überall deutlich, stellenweise aufgefasert und zellig infiltriert. Das Phänomen der Zersplitterung durch das polymorphe Zellmaterial des Knotens zeigt sich besonders auffällig auch an den die Lymphknoten durchziehenden bindegewebigen Septen. Der Blutgehalt ist ein sehr beträchtlicher; nirgends mehrkernige Riesenzellen, keine Nekrosen.

Andere, nichtvergrößerte Lymphdrüsen zeigen wiederum nur hochgradige Hyperämie und Verdichtung des bindegewebigen Reticulums, die lymphatischen Elemente reichlich, in Follikeln und Marksträngen entsprechender Anordnung. In allen Lymphknoten reichlich gelbbraunes Pigment.

Die Lymphknoten an der Bifurkation der Trachea zeigen teils ältere verkäste, teils frische miliare tuberkulöse Herde.

Die Milz weist überraschende histologische Veränderungen auf. In groben Zügen erscheint die Struktur erhalten oder wiederholt, insofern man Kapsel, Trabekel, Pulpa und Follikel bzw. follikelartige Knötchen unterscheiden kann. Es fällt aber gleich auf, daß echte Malpighische Körperchen nur ganz verschwindend da und dort im Schnitt noch erhalten sind; an ihrer Stelle zeigen sich viel zellärmere, übrigens bezüglich des Zellreichtums sich sehr verschieden verhaltende Knötchen. Man hat den Eindruck, als seien gerade aus dem Malpighischen Körperchen die lymphatischen Zellen verdrängt, dafür das Reticulum verdichtet und sehr prägnant, die lymphatischen Zellen ersetzt durch ganz anders beschaffene Zellen, die auf den ersten Blick durch die Mannigfaltigkeit ihrer Größe und Form und die vielfach massigen Kerne an das oben beschriebene Zellmaterial der Lymphknoten erinnern. Wie gesagt entsprechen diese Zellherde bzw. exquisiten Knötchen in ihrer Größe, Form und Lagerung zum großen Teil sicherlich früheren Malpighischen Körperchen — man erkennt manchmal auch sehr deutlich die Follikelarteriendurchschnitte in ihnen —, zum Teil aber scheinen sie unabhängig davon in der Masse der Pulpa und besonders entlang der Trabekel entstanden zu sein. So erscheinen die Trabekel durchwegs verdickt, aber nicht sklerosiert, sondern breit aufgefasert, ja förmlich in ihre einzelnen Bindegewebsfibrillen zerlegt, retikuliert. In den so entstehenden Lücken und Spalten liegen die schon erwähnten eigenartigen Zellen, bald dichter, bald spärlicher, gelegentlich ganz schütter, so daß das Bild ein höchst eigenartiges wird. Die Auffaserung der Trabekel ist nicht überall gleich hochgradig, stellenweise sind nur die äußeren Partien der Trabekel aufgefasert und zellig infiltriert, die inneren Lagen noch unverändert; so hat man den Eindruck, als ob die Zellherde an der Oberfläche der schmalen Trabekel, diesen aufsaßen. Neigung zur Konfluenz der Knötchen besteht nicht, im Gegenteil,

es sind dieselben inmitten der blutreichen Pulpa meist voneinander deutlich isoliert von der Größe miliärer oder submiliärer tuberkulöser Knötchen.

Irgendwelche regressive Veränderungen, besonders Nekrosen sind nirgends nachweisbar. Die Wandungen der größeren Gefäße sind vielfach zellig infiltriert, und zwar sind es namentlich die Adventitia und die subendothelialen Lagen der Intima, woselbst sich in diffuser, bandartiger Ausbreitung das polymorphe Zellmaterial vorfindet.

Das Lebergewebe zeigt, abgesehen von in zahlreichen kleinen Herden bestehenden Verfettung keine Besonderheiten. Das periportale Bindegewebe aber ist zellig infiltriert, und fallen neben gewöhnlichen kleinen Rundzellen auch größere Zellen auf mit zum Teil massigen dunklen Kernen. Wo diese Zellen in den Maschen des deutlich retikulierten Gewebes eines periportalen Bindegewebsdreiecks liegen, entstehen förmlich knötchenartige Bildungen, die denen in der Milz zweifellos sehr ähnlich sind.

Schilddrüse und Hypophyse zeigen die Erscheinungen einfacher Atrophie. Erstere ist kolloidarm, ihre Drüsenacini sind klein, das Epithel ganz niedrig, das Bindegewebe dafür reichlich, derb homogenisiert. Letztere zeigt geringe Vermehrung des bindegewebigen Stromas, beträchtlichen Blutgehalt und schmale Züge acidophiler und basophiler Zellen.

Das Femurmark ist teilweises Zellmark; in der Masse der gewöhnlichen Markelemente fallen reichliche eosinophile Zellen auf.

Die histologische Untersuchung der im vorliegenden Falle schon makroskopisch veränderten Organe (Haut, Lymphknoten, Milz) ergibt bezüglich der bestehenden Veränderungen eine überraschende Übereinstimmung. Die erwähnten Organe sind in ausgesprochen diffuser Weise infiltriert, erfüllt von einem Gewebe, dessen Granulationsgewebscharakter überall deutlich zutage tritt. Die besondere Eigenheit dieses Gewebes dokumentiert sich in der ausgesprochenen Polymorphie seiner Zellen, unter welchen besonders große Zellen mit massigen dunklen Kernen auffallen; das Zellmaterial ist regellos in den Lücken und Spalträumen eines retikulierten bindegewebigen Stromas eingelagert, bald dicht, bald ganz schütter, in welchem Falle dann die prägnantesten Bilder entstehen. In der Milz ist die diffuse Einlagerung dieses Granulationsgewebes in Form zahlloser, dicht aneinander gelagerter kleinster Knötchen erfolgt, während die Lymphknoten ganz gleichmäßig von dem polymorphen Zellmaterial überschwemmt erscheinen. In der Haut betreffen die Veränderungen ausschließlich nur die oberflächlichsten Lagen der Cutis: Strat. papillare und besonders Stratum subpapillare. Entsprechend dem makroskopischen Aussehen treten hier auch mikroskopisch die Erscheinungen einer chronischen Entzündung in den Vordergrund; daß dieselbe nicht banaler Natur, erkennt man bald ganz untrüglich, an anderen Stellen wieder nur eben angedeutet an dem Auftreten des eigenartigen Zellmaterials. Architektonik und Zellenbau des Gewebes sind derart, daß eine Verwechslung mit typischen oder atypischen lymphatischen Bildungen gar nicht in Frage kommen kann, vielmehr nur die Mycosis fungoides in Betracht kommt.

Nach all dem, was wir durch die pathologisch-anatomische Untersuchung der beiden mitgeteilten Fälle von Mycosis fungoides haben feststellen können, erscheinen dieselben in hervorragendem Maße geeignet, unsere Kenntnisse der pathologischen Anatomie dieser Erkrankung, wie sie uns Paltauf in jüngster Zeit gelehrt hat, zu festigen und im gewissen Sinne auch zu erweitern.

Die Auffassung der Mycosis fungoides als Allgemeinerkrankung mit gewöhnlich vorwiegender, ja vielfach scheinbar (soweit eben die Veränderungen der klinischen Erkenntnis zugänglich sind) ausschließlicher Lokalisation der für sie charakteristischen Krankheitsmanifestationen in der Haut, bei der aber auch die verschiedensten Schleimhäute und besonders Lymphdrüsen entgegen der bis vor kurzem noch geltenden Ansicht häufig in spezifischer Weise erkranken, ja in seltenen Fällen alle möglichen inneren Organe in der nämlichen Weise wie die Haut affiziert sein können, kann keinem Zweifel mehr begegnen. Ihre Zuteilung zur Gruppe der Granulome ergibt sich mit Notwendigkeit aus der histologischen Beschaffenheit des den Krankheitsmanifestationen zugrunde liegenden anatomischen Substrates. Als solchem begegnen wir überall, ob es sich nun um schon makroskopisch auffallende Tumoren, Knoten und Knötchen oder um evtl. nur mikroskopisch feststellbare Veränderungen handelt, einem Gewebe, dessen Granulationsgewebscharakter höchst eigenartiger Natur in die Augen springt. Paltaufs Hinweis auf die Spezifität der mykosiden Gewebsbildungen gerade bei ihren Lokalisationen in inneren Organen findet volle Bestätigung (Milz des 2. Falles, innere Lymphdrüsen!). Die wirklich universelle Ausbreitungsmöglichkeit der Mycosis fungoides bzw. ihrer Manifestationen wird vor allem dadurch illustriert, daß auch scheinbar unveränderte Organe (Lymphdrüsen, Schleimhäute, innere Organe) mikroskopisch die nämlichen spezifischen Veränderungen aufweisen können, wie sie sonst den pathognomonischen mykosiden Tumoren eigen sind.

Die Eigenheit des mykosiden Granulationsgewebes besteht in der Polymorphie seiner Zellen, unter denen die bekannten großen Uninucleären mit ihren großen, rundlich-eckigen dunklen Kernen besonders auffallen und in der Einlagerung des Zellmaterials in den Lücken und Spalten eines vielfach höchst prägnanten bindegewebigen Reticulums, das der Auffaserung und Verdichtung des präexistenten Bindegewebes seine Entstehung verdankt. Namentlich dann, wenn mykoside Zellen nur ganz schütter, förmlich einzeln in den weiten Spalten des grobfaserigen Reticulums zu liegen kommen — es scheint dies übrigens nicht bloß der Ausdruck einer Rückbildung des Prozesses, vielmehr dort, wo es sich um die Bildung miliärer mykosider Tuberkeln handelt

(Milz unseres 2. Falles!) dem Prozeß überhaupt eigen —, entstehen Bilder, die mit keiner anderen Gewebsbildung verwechselt werden können. Am nächsten kommt noch die Lymphogranulomatose, doch sind deren Sternbergsche Zellen ohne weiteres von den großen Uninucleären des mykosiden Gewebes zu unterscheiden.

Der Prädilektionsort für die Entwicklung mykosiden Gewebes ist das Bindegewebe der Haut- und der Schleimhäute (hier zunächst in der Umgebung der präexistenten Gebilde (Gefäße und Drüsen) und das interstitielle Bindegewebe der Organe. Dabei ist die Tendenz zur mykosiden Affektion der Gefäße eine ausgesprochene; dieselben zeigen sich nicht nur inmitten zellreicher mykosider Tumoren oft bis zur Unkenntlichkeit infiltriert und erfüllt von mykosidem Zellmaterial, sondern man sieht auch, wie von größeren Infiltraten her, mykoside Zellzüge in die Umgebung gegen die größeren Gefäße vordringen, um sich dann in deren Adventitia und Intima auf weite Strecken hin auszubreiten. In den Lungen speziell zeigt sich ein gleiches Verhalten auch den Bronchien gegenüber; ich verweise diesbezüglich auf den Befund kleinster mykosider Gewebsknötchen inmitten unveränderten lufthaltigen Gewebes, der Lunge unseres 1. Falles, in deren Zentrum man das eingeeengte, vom abgestoßenen Epithel erfüllte Lumen eines Bronchus wahrnimmt, in dessen Wandung sich mykosides Zellmaterial bis zur Unkenntlichkeit der ursprünglichen Verhältnisse Platz gemacht hat. Dabei ist auch die Adventitia des begleitenden Gefäßes, allerdings in viel geringerem Maße, infiltriert.

In jüngster Zeit hat Kusnitzky auf klinisch röntgenologisch nachweisbare Lungenveränderungen bei Mycosis fungoides hingewiesen, denen er, sollten sie sich als konstant erweisen, natürlich größte diagnostische Wichtigkeit beimißt. Es handelt sich um Verdunkelungen über den Lungenfeldern in Form sich verzweigender Stränge und Herden, denen nicht die bekannten mykosiden Knoten, sondern eine disseminierte, gleichmäßige Alteration des Lungengewebes zugrunde liegen müsse. Kusnitzky meint, daß es sich vielleicht um chronisch entzündliche Veränderungen des Lungeninterstitiums im Sinne einer chronischen Lymphangitis-adenitis handle mit Entwicklung von Granulationsgewebe im Bindegewebe um Bronchien, Gefäße und innerhalb der Bronchien-Gefäßwandungen. Kusnitzkys Befunde entbehren bislang der anatomischen Bestätigung; von einem konstanten oder gar primären Vorkommen dieser Lungenveränderungen bei Mycosis fungoides ist auch sicherlich keine Rede, immerhin aber könnten die disseminierte mykoside Alteration des interstitiellen Bindegewebes und der Bronchien-Gefäßwandungen in den Lungen unseres ersten Falles das anatomische Substrat der Röntgenbefunde abgeben. Auch Paltauf hat bei seinem letzten publizierten Fall von Mycosis fungoides solche diffuse interstitielle Lungenveränderungen beschrieben und darauf hingewiesen, daß das Bild dieser Veränderungen in hohem Maße an das einer chronischen interstitiellen Pneumonie erinnert mit natürlich spezifischer (mykosider) Granulationsgewebswucherung.

Unsere beiden Fälle von Mycosis fungoides lehren auch, wie kompliziert in der Tat die Verhältnisse bei dieser Erkrankung liegen, nicht nur für die pathologisch-anatomische Betrachtung, sondern vor allem für

ihre klinische Beurteilung. Und wenn trotz alledem in letzter Zeit klinischerseits man sich bemüht, all diesen Schwierigkeiten aus dem Weg zu gehen, dadurch, daß man einer quasi vereinfachten Auffassung der Mycosis fungoides das Wort redet — nur den klassischen Typ Alibert-Bazin als Mycosis fungoides zu bezeichnen, alle übrigen beschriebenen Typen aber nach Möglichkeit anderswo unterzubringen —, so trägt dies Bemühen den durch die pathologisch-anatomische Forschung festgestellten Tatsachen nicht Rechnung. Unser Fall 1 beweist, daß der Typ Paltauf der Mycosis fungoides zu Recht besteht, daß es seltene Fälle dieser Erkrankung gibt, bei denen sich das klinische Bild der Mycosis fungoides verwebt mit dem der Pseudoleukämie, in dem neben den m. w. charakteristischen mykosiden Hautveränderungen generalisierte Lymphdrüenschwellungen, Milztumor und Blutveränderungen bestehen, deren wahre Natur erst durch die genaue pathologisch-anatomische Untersuchung aufgedeckt wird. Fall 2 ist einer der seltenen, bislang fast ausschließlich von französischen Autoren beschriebenen und kaum jemals autoptisch beobachteten Fälle von diffuser Mycosis fungoides, wie sie als Varietät der Mycosis fungoides zuerst von Besnier - Hallopeau - Leredde beschrieben wurde. Der klinischen Erkenntnis diese seltenen Fälle die größten, eigentlich unüberwindliche Schwierigkeiten dar, insofern in ihrem klinischen Bilde sich kaum ein Zug des klassischen Typus wiederfindet. Und trotzdem ist die generalisierte exfoliative Erythrodermie dieser Fälle, die wir nicht als prämykosid oder präfungoid bezeichnen können, da wir unter Umständen zeitlebens vergebens auf mykoside Tumoren warten werden, eine den mykosiden Tumoren gleichwertige, spezifische Hautmanifestation der Mycosis fungoides, wie diese zugänglich der pathologisch-histologischen Diagnose.

Literatur.

- Saphier-Seyderhelm, Münch. med. Wochenschr. 1920. — Zurhelle, E., Dermatol. Zeitschr. **27**, H. 6. 1919. — Nobl, Wien. med. Wochenschr. 1918. — Polland, Dermatol. Zeitschr. 1917, H. 6. — Paltauf-Scherber, Virchows Archiv **222**. 1916. — Kusnitzky, dieses Archiv **123**. 1916. — Lindenheim, Dermatol. Zeitschr. 1916. — v. Hanse mann, Virchows Archiv **220**. 1915. — Paltauf-Zumbusch, dieses Archiv **118**, H. 3. 1914. — Mariani, dieses Archiv **120**. 1914. — Polland, Dermatol. Zeitschr. 1914. — Bernhardt, dieses Archiv **120**. 1914. — Sachs, dieses Archiv **113**. 1913. — Wolters, dieses Archiv **113**. 1912. — Unna, Virchows Archiv **202**. 1910. — Spiethoff, Dermatol. Zeitschr. 1910. — Polland, dieses Archiv **104**. 1910. — Paltauf-Mraček's Handbuch IV. 1909. — Rodler-Zipkin, Virchows Archiv **177**. 1909. — Spiethoff, dieses Archiv **91**. 1908. — Foster, dieses Archiv **93**. 1908. — Pasini, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. 1907. — Holle, dieses Archiv **88**. 1907. — C. Miller, dieses Archiv **87**. 1907. — Herxheimer-Hübner, dieses Archiv **84**. 1907. — Wechselmann, dieses Archiv **87**. 1907. — Török-Mraček's Handbuch I. 1906. —

Linser, dieses Archiv **80**. 1906. — Grosz, Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **39**. 1906. — Brandweiner, Dermatol. Zeitschr. 1906. — Ders., Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1905. — Zumbusch, dieses Archiv **77—78**. 1905/06. — Kanitz, dieses Archiv **81**. 1906. — Pelagatti, Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1904. — Nicolau, Annal. de Derm. & Syph. 1904. — Riecke, dieses Archiv **67**. 1903. — Besnier-Hallopeau, 2. Dermatologen-Kongreß. Wien. 1892. — Hallopeau-Leredde, Traité pratique de Dermatol. 1900. — Danlos, Ann. de dermatol et de syphiligr. 1900. — Tschlenoff, dieses Archiv 1903. — Unna, Histopathologie der Haut. 1894. — Leredde-Weil, Arch. de méd. expér. 1898. — Paltauf, 2. Internationaler Dermatologen-Kongreß in Wien. 1892. — Peter, Dermatol. Zeitschr. 1894. — Wassermann, ibidem. — Jadassohn, dieses Arch. **23**. 1891. — Dönitz-Lessar, Virchows Archiv. 1889.

Schwebende Fragen zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Reaktion.

Von

Priv.-Doz. Dr. Fr. Gaetz.

(Aus dem Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbek [Dir. Prof. Dr. med. Rumpel]. Bakteriologisch-serologische Abteilung [Leiter: Privatdoz. Dr. med. Fr. Gaetz].)

Die gewaltige Zunahme der Geschlechtskrankheiten, welche der Weltkrieg und der moralische Tiefstand der Revolutionszeit mit sich gebracht hat, vor allem aber die erschreckende Ausbreitung der Lues in allen Bevölkerungsschichten stellt die Bekämpfung dieser Volksseuchen vor eine Aufgabe, die fast unüberwindlich, oder doch nur mit rückhaltslosem Einsatz des gesamten wissenschaftlichen Rüstzeuges der modernen Syphilisbekämpfung lösbar erscheint. Und zu diesem Rüstzeuge gehört nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse, ungeachtet des Widerstrebens mancher ärztlichen Kreise, unstreitig auch die Wassermannsche Reaktion, die bei sachgemäßer Ausführung und entsprechender kritischer Bewertung ihrer Ergebnisse berufen erscheint, der Syphilisbekämpfung wertvolle Dienste zu leisten.

Leider hängt dieser in ihrer praktischen Leistungsfähigkeit so bewährten Methode seit ihrer Entdeckung ein Mangel an, der auch durch die eingehenden Studien zahlreicher Forscher bis heute nicht beseitigt werden konnte, nämlich die Unkenntnis des tieferen Wesens der Reaktion. Wir müssen mit Bruck offen bekennen, daß wir bei aller Kenntnis von Einzelheiten über die verschiedenen Faktoren der Reaktion letzten Endes noch keinen Einblick in die Vorgänge besitzen, die zur Entstehung der eigentlichen Reaktion führen. Eines wissen wir allerdings mit Sicherheit, daß die WaR. keine Immunitätsreaktion im strengen Sinne des Wortes ist, wie etwa die auf gleichem Prinzip beruhenden Reaktionen gegen Rotz, Typhus und andere spezifische Erreger, wenn sie äußerlich auch den gleichen Immunitätsgesetzen zu gehorchen scheint, wie die erwähnten Immunitätsreaktionen gegen spezifische Erreger, welche letzten Endes ja die Grundlage für die technische Ausgestaltung der WaR. abgegeben haben.

Gerade diese technische Ausgestaltung wird aber, mangels der spezifischen Komponente, eine um so sorgfältigere sein müssen, wenn

andere eine entsprechende Feinheit und diagnostische Zuverlässigkeit der Reaktion gewährleistet werden soll. Eine ausreichende Feinheit und Zuverlässigkeit der Reaktion ist aber die selbstverständliche Voraussetzung für ihre erfolgreiche Verwertung bei der Syphilisbekämpfung, und diese unerläßliche Voraussetzung steht und fällt mit der Beantwortung der Frage, ob die technische Ausgestaltung der WaR. in ihrer gebräuchlichsten Form eine ausreichende Gewähr für einwandfreie und namentlich für einheitliche Ergebnisse bei der Untersuchung des gleichen Materials an verschiedenen Stellen bietet.

Daß die von Wassermann und seiner Schule angegebene Originalreaktion nicht als der Inbegriff des Erstrebenswerten gelten konnte, zeigen die zahlreichen Verbesserungsversuche, die bis in die neueste Zeit hinein von den verschiedensten Seiten angegeben wurden und die eingehende Besprechung, die diese Fragen zu allen Zeiten in der Literatur gefunden haben. Auch heute hat die technische Ausgestaltung der WaR. offenbar noch keineswegs das erstrebenswerte Ziel erreicht und der Ruf nach einer Vereinheitlichung der Technik, die bis jetzt ja leider noch immer ein frommer Wunsch geblieben ist, und selbst das Verlangen nach einer Verstaatlichung der Reaktion ist besonders in neuerer Zeit wieder mit größerer Heftigkeit erschallt, nachdem Freudenberg, Heller u. a. die Frage nach der Zuverlässigkeit der WaR. und speziell nach der Paradoxie der Untersuchungsergebnisse in verschiedenen Instituten erneut in die Diskussion geworfen haben. Aus dem Meinungsstreit zwischen den genannten Berliner Dermatologen und der Wassermannschen Schule, der ja bedauerlicherweise auch in die Tagespresse Eingang gefunden hat, klingt von der einen Seite das alte und doch immer wieder neue Lied von der angeblichen Unzuverlässigkeit der Original-WaR. und von der Unstimmigkeit der Ergebnisse bei Inanspruchnahme verschiedener Institute zur Untersuchung des gleichen Materials. Die Frage nach der Paradoxie der Reaktionen, die bereits vor dem Kriege eine eingehende Besprechung gefunden hat, scheint damit in anderer Form ihre Auferstehung gefeiert zu haben.

Die Originalmethode, die von A. von Wassermann und seiner Schule gegenüber den erwähnten Angriffen von Freudenberg und Heller zum Teil in recht scharfer Form verteidigt wurde, ist damit wieder ganz besonders in den Brennpunkt des Interesses gerückt worden. Bekanntlich hat die Original-WaR., die sich in der technischen Ausgestaltung mit einer unbeirrbaren Starrheit an die ursprünglichen Vorschriften hält, besonders während des Krieges an Bedeutung gewonnen, da ihre strenge Anwendung für alle im Heeresdienst arbeitenden Untersuchungsstationen von Amts wegen obligatorisch gemacht wurde, ein Vorgang, der bei dem sicher bestehenden Wunsche, eine

staatlich vorgeschriebene Einheitsanweisung für die Ausführung der WaR. herauszugeben, leicht auch für die Nachkriegszeit Nachahmung finden und dadurch zu unübersichtbaren Nachteilen für Kranke und wissenschaftliche Forschung führen könnte.

Ich habe schon an anderer Stelle auf die Gefahren eines solchen starren Festhaltens an einer keineswegs allgemein anerkannten Norm hingewiesen und möchte auch an dieser Stelle zu den schwebenden Fragen nochmals Stellung nehmen, wobei ich mich in meinen Ausführungen auf die in zehnjähriger Tätigkeit an einem Material von vielen Zehntausenden von Fällen gewonnene praktische Erfahrung und auf zahlreiche experimentelle Studien mit spezifischer und unspezifischer Komplementbindung stützen möchte.

Wenn A. von Wassermann in seinen Ausführungen gegen die genannten Kritiker der Original-WaR. die Bedeutung des Untersuchers als eine der Hauptfehlerquellen für die Unstimmigkeiten in den Ergebnissen der Reaktion in den Vordergrund schiebt, so kann ich ihm in Übereinstimmung mit Zieler u. a. für einen Teil der Untersucher ohne Bedenken beistimmen, möchte aber dann doch dazu bemerken, daß damit der Knochen beim Hunde liegt, das heißt, daß diese Fehlerquelle auch durch die besten Einheitsvorschriften und gleichzeitige Ausgabe staatlich kontrollierbarer Reagenzien nicht behoben werden kann, sondern nur durch die möglichst restlose Beseitigung unzuverlässiger Untersucher. Vor vielen Jahren schon hat C. Fränkel die Forderung aufgestellt, daß die WaR. nur in Laboratorien ausgeführt werden soll, deren Leiter über die genügende fachmännische Ausbildung verfügen, bei denen die WaR. nicht das A und O ihrer serologischen Kenntnis darstellt. Ein dreimonatiger Kursus, in welchem unter Leitung eines Fachmannes mit abgestimmten Reagentien einige hundert Reaktionen ausgeführt werden, kann unmöglich als ausreichende Vorbildung für den Leiter eines Laboratoriums gelten, das die Ausführung der WaR. als „Spezialgebiet“ in ihren Prospekten ankündigt. Gewiß werden auch in solchen Laboratorien, dank einer geschulten Hilfskraft, zu einem hohen Prozentsatz von Fällen objektiv richtige Untersuchungsergebnisse geliefert werden, da die Reaktion mit einigermaßen exakt eingestellten Reagenzien, die ja käuflich zu erwerben sind, trotz der mangelnden Fachkenntnis des Laboratoriumsleiters, richtig arbeitet. Ob es ferner als zweckdienlich gelten kann, wenn in solchen Laboratorien die einzig fachmännisch ausgebildete Hilfskraft eine gute Laborantin ist, muß ich dahingestellt sein lassen. Auch muß ich bezweifeln, ob ein Apothekergehilfe, der einen serologischen Kurs an der Universität gehört hat und als vorzüglichste Qualifikation ein nicht bestandenenes Gehilfenexamen mitbringt, die geeignete Persönlichkeit für den Leiter eines serologischen Laboratoriums abgibt, um ihm

den Entscheid über das Wohl und Wehe eines Kranken anheimzustellen. Es gibt der Sünden noch viel mehr auf diesem Gebiete, und wenn irgendwo eine Vorschrift nötig ist, so ist es die Vorschrift nach einer genügenden theoretischen und praktischen Fachausbildung der Laboratoriumsleiter. Daneben ist selbstverständlich ein gut geschultes Hilfspersonal im Laboratorium eine weitere unerläßliche Forderung, zumal ja bei größerem Material die technische Ausführung der Untersuchungen durch den Laboratoriumsleiter selbst zur Unmöglichkeit wird. Hierin werden im allgemeinen heute keine großen Schwierigkeiten mehr erwachsen, da das Angebot von guten Hilfskräften bei weitem den Bedarf überschreitet.

Daß indessen nicht nur, und vor allem keineswegs immer, der Untersucher als Quelle für ein fehlerhaftes Arbeiten der Reaktion in Frage kommt, haben die Ausführungen von Freudenberg, Heller u. a. mit Recht hervorgehoben, da es sich bei den beanstandeten Untersuchungen durchweg um anerkannte Untersucher gehandelt hat, und weil nach den Angaben von Kaup auch in Staatsinstituten, die doch unter den günstigsten äußeren Bedingungen arbeiten, Unstimmigkeiten der von Heller und Freudenberg gerügten Art nicht völlig beseitigt werden konnten.

Die Ursache der Unstimmigkeiten muß also an anderer Stelle gesucht werden, und zwar in den Grenzen der Technik und Methodik der WaR., wobei uns nur eine genaue technische Analyse der Reaktion, wie sie in den großen Arbeiten von Marg. Stern, Lange, Kaup u. a. stattgefunden hat, den richtigen Weg zur Beseitigung der Fehlerquellen zeigen kann.

Bekanntlich stellt das Ergebnis der WaR., wie jeder Komplementbindungsreaktion, die Resultante aus den hemmenden und den lösenden Faktoren dar, wobei es beim Überwiegen der ersteren zur sog. „positiven“, beim Überwiegen der letzteren zur sog. „negativen“ Reaktion kommt. Von einer exakten Abstimmung der beiden antagonistischen Faktoren wird die Richtigkeit der Ergebnisse abhängen, da ein fehlerhaftes Überwiegen des einen oder des andern Faktors ganz naturnotwendig zu einem fehlerhaften Ergebnis der Gesamtreaktion führen muß.

Beginnen wir zunächst mit dem hämolytischen System als dem Indicator der spezifischen Komplementbindungsreaktion, so befinden wir uns auch gleich inmitten des auch bis heute nicht endgültig ausgetragenen Meinungsstreites über die zweckdienlichste Einstellung des hämolytischen Systems. Einigkeit herrscht hier im allgemeinen zunächst nur bezüglich der für die Reaktion verwendeten Blutart, indem sich wohl in den meisten Laboratorien das am bequemsten zu beschaffende Hammelblut eingebürgert hat. Schon die Dichtigkeit der

sog. 5proz. Hammelblutverdünnung ist an verschiedenen Stellen eine verschiedene, wie denn z. B. von Wassermann und seine Schule von dem gewaschenen Sediment des Vollblutes, Kaup u. a., so z. B. auch wir selbst, vom sog. Vollblut ausgehen. Der Unterschied ist an sich belanglos, wenn nur stets an der gleichen Dichtigkeit festgehalten wird und die Reagenzien für die Hämolyse auf die entsprechende Dichtigkeit eingestellt werden. Eine gleichmäßige Dichtigkeit der Aufschwemmung wird sich nach unsern Erfahrungen durch Bestimmung des Hämoglobingehaltes an den verschiedenen Tagen mit ziemlicher Sicherheit erzielen lassen. Was die Gewinnung des Blutes selbst anbetrifft, so empfiehlt es sich, wenn irgend möglich, für jeden Versuchstag frisches Blut zu verwenden oder doch zum mindesten zu lange konserviertes Blut nicht zu benutzen, da mit zunehmendem Alter des Blutes seine Fragilität zunimmt und leicht zu Irrtum bei der Einstellung des Amboceptors führen kann. Bringen es aber äußere Umstände, wie z. B. die Kriegszeit mit sich, daß eine regelmäßige Beschaffung frischen Blutes unmöglich ist, so kann das Blut in gewaschenem aber konzentriertem Zustand ohne Schaden aufbewahrt werden, wobei ein schwacher Zusatz von Formalin entschieden günstige Wirkung zeigt. Vor der Aufbewahrung in dünner Aufschwemmung muß dabei gewarnt werden.

Je nachdem nun mit Volumenmengen von 5 ccm oder 2,5 ccm im Komplementbindungsversuch gearbeitet wird, erfolgt die Einstellung der sog. hämolytischen Faktoren, d. h. Amboceptor und Komplement, gegen die ursprünglich rein empirisch angenommene Einheit von 1 ccm bzw. 0,5 ccm der 5proz. Blutaufschwemmung. Die Originalvorschrift verlangt dabei, daß mit einer ebenfalls empirisch angenommenen Komplementmenge, die für die heute meist gebräuchliche Volumenmenge von 2,5 ccm, 0,5 ccm der 10proz. Verdünnung des Meerschweinchenkomplementes beträgt, regelmäßig an jedem Versuchstage der Amboceptor austitriert, oder anders ausgedrückt, die hämolytische Einheit des Amboceptors festgestellt und dann zum Hauptversuch etwa die vierfache Einheit die Amboceptors bei gleichbleibender Komplementmenge verwendet wird. An sich muß es natürlich erhebliche Unterschiede geben, je nachdem für die Einstellung des Amboceptors eine Blutkörperchenaufschwemmung von größerer (Sediment) oder geringerer Dichtigkeit (Vollblut) Verwendung findet. Der Unterschied wird aber im wesentlichen auf ökonomischem Gebiete liegen, da für das dichtere Blut die Amboceptoreinheit naturgemäß größer ausfallen wird als für das dünnere; damit wird wohl der Verbrauch des an sich wertvollen Reagens erheblich steigen, daß aber ein Unterschied im Ausfall der Reaktion eintreten wird, je nachdem ein Untersucher mit der „konventionellen Größe“ der 5proz. Hammelblutaufschwemmung

arbeitet oder mit einer 5proz. Aufschwemmung des gewaschenen Vollblutes, muß ich Lange ganz entschieden bestreiten. Erfahrungsgemäß steigt ja bei erhöhter Blutmenge der Amboceptorbedarf, aber in gewissen Grenzen nicht auch der Komplementbedarf und gerade die Frage des Komplementbedarfs ist ja die Kardinalfrage der Reaktion.

Im allgemeinen besteht wohl bei einer großen Zahl von Serologen, die nach den Vorschriften der Original-WaR. durchaus verständliche Ansicht, daß der wesentliche Faktor für den hämolytischen Versuch der Amboceptor sei, durch dessen Einstellung die andern Komponenten gewissermaßen automatisch geregelt würden. Dabei stößt man aber, wie Leschly mit Recht hervorhebt, unter Hinweis auf ältere Versuche von Sachs und Morgenroth in der Literatur auf die Ansicht, daß die beiden Faktoren Komplement und Amboceptor sich insofern vikariierend ergänzen, als bei dem einen Faktor ein Mangel an Stärke durch die Vermehrung der Menge des andern Faktors ersetzt werden könne. Dabei wird speziell angegeben, daß die wechselnde Stärke des Meerschweinchenkomplements durch Benutzung verschiedener Amboceptormengen ausgeglichen werden könne.

Hier liegt entschieden in vielen Fällen ein Beobachtungsfehler vor, der sich nach dem auch nach meinen Erfahrungen durchaus berechtigten Urteil von Leschly auf die verschiedene Dauer der Beobachtungszeit bei den einzelnen Untersuchern bezieht. Man wird diesem Fehler umsomehr ausgesetzt sein, wenn man die hämolytischen Versuche im Brutschrank ablaufen läßt, wo die Reaktion wesentlich zögernder abläuft, als etwa im Wasserbad, wo ein viel schnellerer und auch präziserer Ablauf der Reaktion erfolgt. Ich will mich hier nicht in die theoretisch interessanten mathematischen Betrachtungen Kaups über die Wechselbeziehungen der einzelnen hämolytischen Komponenten verlieren, sondern lediglich den rein praktischen Gesichtspunkten Rechnung tragen, und da ergibt sich nach meinen Feststellungen an reichlich 100 selbstgewonnenen und einer kleinen Anzahl käuflich erworbener Amboceptorsera, daß die Wertigkeit eines Amboceptors, der unter bestimmten Versuchsbedingungen gewonnen ist, unter den gleichen Voraussetzungen eine so gut wie konstante Größe darstellt, die auch von geringen Schwankungen des Komplementgehaltes der M.S.-Sera nicht nennenswert beeinflußt wird. Der Endtiter eines solchen einwandfrei gewonnenen und gut konservierten Amboceptorserums bleibt über Monate durchaus konstant. Nur innerhalb der ersten Zeit nach der Abnahme vom Tier findet bei manchen Seris eine merkliche Abnahme des Reaktionskörpergehaltes statt, weshalb es ratsam erscheint, die Amboceptorsera nicht zu unmittelbar nach ihrer Gewinnung endgültig zu titrieren. Diese Konstanz gilt im übrigen nach neueren experimentellen Erfahrungen nur für die mit Hammelblut

gewonnenen und unter Zusatz von Diaphlerin, Carbol oder Glycerin konservierten Kaninchenamboceptorsera, nicht aber für die mit Meer-schweinchennierenemulsion gewonnenen Amboceptoren, bei denen ich wiederholt ein bis jetzt unerklärtes plötzliches Nachlassen ihrer hämolytischen Funktion feststellen konnte.

An sich würde es nun genügen diese einfache Amboceptordosis, sofern sie eine komplette Lösung der damit beschickten Blutkörperchen herbeizuführen vermag, auch im eigentlichen Komplementbindungsversuch zu verwenden, da der Lösungseffekt der gleiche bleibt wie bei einem Multiplum des Amboceptors und eine Veränderung nur insofern erfährt, als bei Zunahme der Amboceptormenge eine bedeutende Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit in Erscheinung tritt. Praktisch empfiehlt es sich allerdings nicht, für den Komplementbindungsversuch nur die Amboceptoreinheit zu verwenden, da dann doch gelegentlich mit einem stark verzögerten Ablauf der Reaktion gerechnet werden müßte. Die für die Originalreaktion vorgeschriebene Amboceptormenge von 4—5 Einheiten genügt für die praktischen Bedürfnisse vollkommen, um etwaige Störungen im Reaktionsverlauf erfolgreich zu beseitigen, soweit dieselben überhaupt dem Einfluß der Amboceptorwirkung unterliegen. Daß in dieser Hinsicht die Grenzen allerdings sehr enge gezogen sind, werden wir später noch sehen. Einen größeren Überschuß an Amboceptoreinheiten halte ich lediglich für eine Materialverschwendung, da auch bezüglich der Reaktionsgeschwindigkeit bei 4—5 Amboceptoreinheiten das Maximum bei weitaus den meisten Amboceptoren erreicht erscheint und größere Amboceptormengen sogar störend auf den Ablauf der Hämolyse wirken können. An sich wird ein allzu großer Überschuß an Amboceptor nach den Feststellungen von Sormani auch dadurch bedeutungslos, daß die Blutkörperchen nur begrenzte Mengen an Amboceptor aufnehmen können, wenn diese Mengen auch für die einzelnen Blutproben trotz gleicher Dichtigkeit schwanken können. Ich halte also eine Sensibilisierung der Blutkörperchen mit 12—15 Amboceptoreinheiten zum mindesten für überflüssig, zumal, wenn erfahrungsgemäß (Sormani) in der Regel nur ein Bruchteil dieses Überschusses in Wirksamkeit tritt. Der Wunsch, die vielfach als störend empfundenen und beschriebenen Normalamboceptoren des Patientenserums auszuschalten, kann zweifellos auch mit 4—5 Amboceptoreinheiten als erfüllt gelten, zumal, wenn einem immer stürmischer sich geltend machenden Verlangen stattgegeben wird, nämlich der in neuerer Zeit besonders wieder von Kaup erhobenen Forderung nach Auswertung des Komplementes.

Das Komplement, dessen Charakterbild in der Geschichte der WaR. ganz erheblich mehr schwankt als der tatsächliche Gehalt der Meerschweinchensera an diesem biologischen Prinzip, stellt eigentlich

den Brennpunkt der ganzen Komplementbindungsreaktion dar und verlangt als Zünglein an der Wage zwischen den beiden antagonistischen Prinzipien, den hemmenden und lösenden Faktoren, entschieden eine höhere Beachtung, als man ihm durchschnittlich angedeihen läßt. Schon bezüglich der Gewinnung und Behandlung des Komplementes können die Forderungen an sich nicht rigoros genug gestaltet werden, da nur einwandfrei gewonnene und behandelte Komplemente eine ausreichende Gewähr für ein richtiges Funktionieren der Komplementbindungsreaktion geben. Für die Gewinnung des komplementhaltigen M.S.-Serums war es seit Einführung der WaR. in die Syphilisdiagnostik eigentlich so gut wie überall gebräuchlich, die serumspendenden Tiere zu entbluten, nur die Neissersche Klinik hatte schon sehr frühzeitig begonnen zur Materialersparnis die Meerschweinchen leben zu lassen und die Tiere zu wiederholter Blutentnahme innerhalb bestimmter Fristen zu benutzen. Die dort geübte Blutentnahme durch Herzpunktion ist heute durch die Kriegsverhältnisse in gleicher oder veränderter Form Gemeingut vieler Laboratorien geworden. Durch die häufige Benutzung der Tiere, auch wenn dies in größeren Zwischenräumen erfolgt, sind theoretisch etwas andere Bedingungen geschaffen worden, für die übrigens auch Lange die Komplementtitration fordern zu müssen glaubt, während er für Normaltiere dieser Gepflogenheit ablehnend gegenübersteht. Im Prinzip hält Lange und mit ihm die Wassermannsche Schule an der einheitlichen Komplementdosis fest, welche in starrem Festhalten an den alten Vorschriften nach wie vor in der einmal empirisch gewonnenen Dosis von 0,05 ccm (= 0,5 ccm der 10proz. Verdünnung) für das Gesamtvolumen von 2,5 ccm bestehen bleibt. Lange geht dabei von der Voraussetzung aus, daß der Komplementgehalt des Meerschweinchen-serums bei gleichmäßig hergestellter Blutkörperchenemulsion eine konstante Größe darstellt. Für Lange gilt das trotz der anderweitigen Feststellungen als durchaus bewiesen. Die Komplementtitration ist also nach Lange überflüssig, da sie angeblich nur die Differenz zum Ausdruck bringt, welche bei der Bereitung der Hammelblutemulsion zustande kommt. *Roma locuta causa finita*, mit dem Erfolg, daß weiterhin paradoxe Reaktionen die Zuverlässigkeit der WaR. in Mißkredit bringen.

Wie steht es nun tatsächlich mit der Berechtigung oder vielmehr mit der Notwendigkeit der Komplementtitration? Besteht überhaupt die von Lange gerühmte Konstanz der komplementären Energie des Meerschweinchen-serums oder stimmen vielmehr jene Angaben, welche von beträchtlichen Schwankungen dieser Energie sprechen? Aus einer vor mir liegenden tabellarischen Zusammenstellung von ca. 100 Versuchstagen aus dem Jahre 1917 und 1918 ergibt sich für die hier geprüften Mischkomplemente, gleichgültig ob dieselben von frischen

unbenutzten oder mehrmals zur Blutentnahme verwandten Tieren stammten, eine durchschnittliche Schwankung zwischen 0,02 und 0,03 cem des unverdünnten Serums als sog. Komplementeinheit, und diese Komplementeinheit verändert sich nach unsern mit Leshly übereinstimmenden Feststellungen auch dann nicht, wenn anstatt der unbedingt erforderlichen Mindestmenge von $1\frac{1}{2}$ Amboceptoreinheiten eine Amboceptormenge bis zu etwa 20 Einheiten gewählt wird. Praktisch würde man an sich vielleicht, soweit die lytische Komponente in Frage kommt, sogar bis zu einem gewissen Grade von einer Konstanz sprechen können, aber für den Reaktionsausfall fällt ja die lytische Fähigkeit des Komplementes keineswegs allein ins Gewicht, sondern auch noch seine sog. Bindungsfähigkeit an 2 Hauptfaktoren der Reaktion, nämlich an den Extrakt und an die Patientensera in sog. unspezifischer Reaktion. Gerade diese unspezifische Komplementbindung, die einen nicht zu übersehenden Teil der gesamten Komplementbindung ausmacht, bedingt in ihren z. T. nicht unerheblichen Schwankungen die oftmals nicht gerade geringen Unterschiede in der für die eigentliche Komplementbindung freibleibenden komplementären Energie, wenn stets die gleiche Komplementmenge in den Hauptversuch eingestellt wird. Lange bestreitet ja allerdings für gut eingestellte Extrakte ein derartig wechselndes Verhältnis zwischen Extrakt und Komplement und glaubt weder für ältere noch besonders für frische Komplemente an eine unterschiedliche Deviabilität. Im übrigen begegnet man in diesem Zusammenhange auch bei Lange wieder der Meinung, daß sich Amboceptor und Komplement in gewissen engen Grenzen gegenseitig ersetzen können, und daß der herabgesetzte Komplementgehalt durch einen Überschuß an Amboceptor ausgeglichen werden könnte. Das ist ein Kardinalirrtum, denn wenn die Komplementenergie durch äußere Faktoren einmal eine unterlösende Zone erreicht hat, so ist auch durch 100 Amboceptoreinheiten eine komplette Lösung nicht mehr herbeizuführen. Ich wäre während der Kriegszeit, als ich im Heeresdienst mit den Antigenen des Kaiser Wilhelm-Institutes zu Dahlem arbeiten mußte, weit häufiger als mir lieb war, in der Lage gewesen, Lange von der verschiedenen Bindungsfähigkeit gleicher Extrakte mit verschiedenen in ihrer lytischen Kraft durchaus übereinstimmenden Komplementen zu überzeugen, und ich bin auf Grund dieser Erscheinungen wiederholt gezwungen gewesen, für den betreffenden Versuchstag den einen oder andern an sich durchaus guten Extrakt auszuschalten und eine andere Operationsnummer in den Versuch einzustellen. Durch Erhöhung der Komplementdosis oder durch Verkleinern der angegebenen Extraktdosis wären die fraglichen Störungen stets zu beseitigen gewesen, niemals aber durch eine Erhöhung der Amboceptormenge. Es ist ja doch auch eine bekannte Tatsache,

daß es ohne Schwierigkeiten gelingt, durch Erhöhung der Komplementmenge einen positiven Reaktionsausschlag in einen negativen überzuführen, daß dies aber niemals durch eine Erhöhung der Amboceptor-dosis bei sonst gleichbleibenden Versuchsbedingungen gelingt. Bereits durch die oben erwähnten Versuche von Sachs und Morgenroth war die auch durch Leschly wieder in größerem Umfange bestätigte Tatsache festgestellt worden, „daß der geringste Komplementbedarf bereits bei einem geringen Multiplum der Amboceptoreinheit, etwa $1\frac{1}{2}$ Einheiten, beinahe erreicht ist und mit weiterer Vermehrung der Amboceptoren sich nicht mehr wesentlich verändert“. Schon bei 2 bis 3facher Amboceptoreinheit ist auch nach unsern Erfahrungen das Maximum der Komplementwirkung erreicht, und jeder weitere Amboceptorzusatz dient lediglich einer Beschleunigung der Reaktion, nicht aber einer Erhöhung der lytischen Fähigkeiten.

Will man sich also ein richtiges Bild von den lytischen Verhältnissen im Versuch verschaffen, so kann eine Auswertung des Amboceptors allein niemals als ausreichend gelten, da hierbei eine durch Extrakt oder Serumwirkung bedingte sog. unspezifische Komplementzerstörung nicht oder doch nur in einem etwas verzögerten Ablauf der hämolytischen Reaktion, die durch Erhöhung der Amboceptormengen scheinbar völlig ausgeglichen werden kann, ihren Ausdruck findet. Die tatsächliche Verkleinerung der komplementären Energie findet ihren Ausdruck nur dann, wenn eine quantitative Abstimmung des Versuches auf die komplementäre Energie an sich und auf ihre Beziehungen zu den noch fehlenden Faktoren des Versuches, d. h. zu Extrakt und Patientenserum, stattfindet. In einer quantitativen Bestimmung der komplementären Energie liegt dann zugleich die objektive Bewertung desjenigen Faktors, in dessen qualitativer und quantitativer Zerstörung der eigentliche Vorgang der sog. Komplementbindung, d. h. die charakteristische Reaktion zwischen Extrakt und Patientenserum, sich auswirkt.

Die Wertigkeit der Komplementsera der verschiedenen Meerschweinchen stellt keineswegs eine konstante Größe im Sinne Langes dar, wenn auch zugegeben werden muß, daß die Schwankungen zwar recht klein erscheinen mögen, aber immerhin ausreichen, um recht unliebsame Störungen herbeizuführen. Daß der Komplementgehalt im Serum gesunder Meerschweinchen stets eine konstante Größe darstellt, ist ein theoretischer Irrtum Langes, der durch seine eigene praktische Feststellung, „daß zur kompletten Lösung einer 5proz. Hammelblutkörperchenemulsion eine 2,5—3proz. Meerschweinchenserumverdünnung genügt“, ja bereits ausreichend widerlegt wird, da ja doch das von Lange abgeleugnete Schwanken hier unzweideutig zum Ausdruck kommt. In Übereinstimmung mit Leschly, Kaup u. a. möchte ich

auf Grund zahlreicher Experimente feststellen, daß der Endtiter der verschiedenen Komplementsera, gleichgültig ob es sich um Einzelsera oder um Komplementmischungen handelt, bei frischen, gesunden Tieren zwischen 0,2 und 0,3 cem der 10proz. Serumverdünnung liegt und im Durchschnitt etwa 0,26 cem der gleichen Verdünnung beträgt, unabhängig davon, ob die zur vollen Lösung bereits ausreichenden 1,5 Amboceptoreinheiten oder ein beliebiges selbst bis 20 und 30faches Multiplum dieser Einheit Verwendung findet. Höhere Einheitswerte an Komplement finden sich nur äußerst selten und werden selbst bei wiederholt gebrauchten Tieren bei entsprechenden Schonzeiten zwischen den einzelnen Entnahmen nur selten beobachtet. Geringere Einheitswerte von 0,1—0,15 cem der 10proz. Serumverdünnung sind eine fast noch größere Ausnahme, wenn sie auch zweifellos beobachtet werden. Angeblich soll es sich ja im letzteren Falle um eine verstärkende Wirkung sog. Normalamboceptoren handeln, an deren Existenz ich allerdings trotz der Beeinflussbarkeit solcher Komplemente durch Hammelblutkörperchen nicht zu glauben vermag, da eben doch erfahrungsgemäß sonst selbst größter Amboceptorüberschuß eine Erhöhung der Komplementärwirkung über eine bestimmte Mindestgrenze hinaus nicht zu bewirken vermag. Die Annahme einer ausnahmsweise gesteigerten komplementären Energie solcher Sera hat zum mindesten eben so viel für sich.

Neben der lytischen Wirkung der Komplemente kommt aber, wie schon erwähnt, noch ein viel wesentlicherer Faktor in Betracht, das ist die von Lange bestrittene, in der Literatur zur Genüge bekannte unterschiedliche Bindungsfähigkeit verschiedener Komplemente. Ich habe weiter oben schon darauf hingewiesen, daß ich diese Erscheinung leider zeitweise recht häufig beobachtet habe und zwar bei objektiv gut lytischen Komplementen, die nicht etwa von wiederholt gebluteten Tieren stammten, sondern von frisch aus der Zucht in den Versuch eingestellten Tieren und zwar gerade mit den höchst autoritativ angefertigten Extrakten des Kaiser-Wilhelm-Institutes zu Dahlem. Ich habe dabei vielfach den Eindruck gewonnen, daß diese Erscheinung besonders zu gewissen Jahreszeiten auftrat, wenn die Futterverhältnisse einen Übergang zu anderer Fütterung nötig machten, was ja durchaus mit dem auch von anderer Seite behaupteten Einfluß von Fütterung und äußerer Haltung der Tiere auf den Komplementgehalt ihres Serums in Einklang stünde.

Wenn solche Feststellungen nun auch keineswegs in den Rahmen des Alltäglichen fallen, so rechtfertigen sie doch auch in ihrer Ausnahmestellung Maßnahmen zu ihrer Beseitigung. Und als solche Maßnahme kann nach dem übereinstimmenden Urteil der verschiedensten Untersucher, wie Kromayer und Trinchese, Sormani, Leschly,

Kaup u. a., denen ich mich aus vollster Überzeugung anschließen kann, nur eine quantitative Auswertung des Komplementes im hamolytischen Versuch und in seinem Verhalten gegenüber den Einzelkomponenten der Hauptreaktion, nämlich Extrakt und Patientenserum.

Jede der beiden letztgenannten Komponenten des Versuches ist nach allgemeinem, auch von Lange anerkanntem Urteil, bis zu einem gewissen Grade an und für sich antikomplementär, d. h. sie verbraucht für sich allein und ohne Zusatz der korrespondierenden Komponente eine bestimmte Menge an komplementärer Energie, die dem hamolytischen System als solchem verloren geht. Lange halt auch diese Verhältnisse, die er sogar zahlenmäßig berechnet angibt, für konstant, sofern es sich um den gleichen Extrakt handelt, erkennt aber immerhin an, daß eine Bestimmung dieser Antikomplementärwirkung nicht mit der konventionellen Größe des Komplements, d. h. mit 0,5 cem der 10proz. Serumverdünnung, erfolgen darf, sondern nur mit der Komplementeinheit, da sonst irrtümlicherweise ein Fehlen der Antikomplementärwirkung der Gebrauchsdosis angenommen werden könnte. Also letzten Endes erkennt auch Lange die Notwendigkeit der Komplementtitration an, die er an anderer Stelle als überflüssig verwirft. Selbst wenn die Komplementauswertung nur eine Vorsichtsmaßnahme überängstlicher Gemüter darstellte, die Verantwortung, die in der Abgabe einer positiven oder auch negativen Wa.R. liegt, müßte sie an sich rechtfertigen.

Lange würde es an sich mit Recht bemängeln, wenn die durch Komplementtitration bedingte Reduktion des Komplementgehaltes, wie sie von Sormani, Kromayer und Trinchese u. a. vorgeschlagen wird, einfach eine mechanische Beseitigung des sog. Komplementüberschusses darstellte, wobei die entstandene größere Feinheit der Reaktion angeblich überhaupt nicht existiert und die Differenz gegenüber der Original-Wa.R. in einer vermutlich falschen Extrakttitrierung ihren Grund haben soll. Gegenüber den Extrakten des K.W. I zu Dahlem wird Lange diesen Vorwurf ja wohl nicht erheben wollen, und doch treten auch unter Benutzung der staatlich gelieferten Antigene an verschiedenen Instituten die bemängelten Differenzen auf, wenn die Reaktion auf der irrtümlichen Annahme der Komplementkonstanz aufgebaut wird. Das haben die Mitteilungen von Kaup doch in unzweideutiger Weise dargetan, und auch meine eignen Erfahrungen sprechen durchaus in gleichem Sinne.

Hier setzt eben die ganze Crux der Reaktion ein, die nur durch exaktes quantitatives Arbeiten ausgeglichen werden kann, nämlich die auch von Lange anerkannte Subjektivität der Extrakteinstellung. Die Extrakteinstellung erfolgt bei der Wa.R., wo wir leider ohne spezi-

fache Antigene arbeiten müssen. Im Gegensatz zu den bakteriellen Komplementbindungsreaktionen, rein empirisch im Konnex mit der Klinik und seine geringere oder größere Empfindlichkeit wird von anderen, als unberechenbaren Faktoren abhängen. Zweifellos sind ja in der Extrakterstellung und in ihrer Einstellung wesentliche Fortschritte erreicht worden, und ihre Herstellung ist neuerdings weniger abhängig von dem Zustand der jeweiligen Aufschließung des der Extraktion dienenden Organs geworden. Die Versuche, chemisch genau zusammengesetzte Antigene an die Stelle der Organextrakte zu setzen, sind trotz der erfreulichen Anfänge von Sachs und Rondoni, ja über das erste Versuchsstadium leider nicht hinaus gekommen, wenn sie auch letzten Endes zur Einführung der gut wirksamen Cholesterin-Normalherzextrakte Veranlassung gegeben haben. In der Hauptsache finden aber doch wohl die sog. alkoholischen Luesleberextrakte Verwendung und auch die Antigene des K.W. I zu Dahlem, die an die Untersuchungsstellen des Heeres ausgegeben wurden, fallen unter diese Kategorie. Ich selbst benutze für meine ausgiebigen Versuche stets Luesleberextrakte neben dem als äußerst brauchbar empfundenen Cholesterin-Rinderherzextrakt von Sachs. Vergleichende Paralleluntersuchungen mit den Antigenen des Kaiser-Wilhelm-Institutes zu Dahlem haben eine weitgehende Übereinstimmung in der Wirkung der beiderseitigen Antigene (Luesleberextrakt) ergeben, auf die ich an anderer Stelle schon hingewiesen habe. Beide Antigene erwiesen sich aber entschieden weniger wirksam, als die nach den Vorschriften von H. Sachs hergestellten Cholesterin-Rinderherzextrakte. Gegen die letzteren ist ja allerdings von verschiedenen Seiten, meines Erachtens zum Teil auf Grund recht wenig zulänglicher Studien, Sturm gelaufen worden und selbst kritische Abhandlungen wie die mehrfach schon genannte monographische Darstellung von Kaup nimmt gegenüber diesen Antigenen einen nur schwer verständlichen ablehnenden Standpunkt ein. Ich möchte auf Grund jahrelanger Erfahrungen die Cholesterinextrakte in der serologischen Syphilisdiagnostik ebensowenig mehr missen, wie ich andererseits auch auf die cholesterinfreien Luesleberextrakte nicht verzichten möchte, da beide Antigene sich in hervorragender Weise ergänzen. Ich möchte auf die Frage der Cholesterinextrakte, die ich bereits in einer früheren in der Zeitschr. f. Hygiene 89 erschienenen Arbeit besprochen habe, hier nicht näher eingehen, da sie den Gegenstand einer demnächst an anderer Stelle erscheinenden Abhandlung bieten soll. Einem mehrfach ausgesprochenen Irrtum möchte ich aber doch entgegentreten, soweit er sich nämlich auf die Behauptung bezieht, daß die auch von den Gegnern der Cholesterinextrakte festgestellte stärkere Reaktivität dieser Antigene auf ihre größere Tendenz zur unspezifischen Komplementbindung, oder anders

ausgedrückt, auf ihrer größeren Eigenhemmung beruht. Nach Kaup wirkt der Cholesterinzusatz zu den alkoholischen Extrakten im Sinne eines Ausgleiches oder einer Beseitigung der diesen Extrakten häufiger eigenen hämolytischen Wirkung, wobei allerdings gleichzeitig eine Erhöhung der Eigenhemmung entstehen soll. Dies gilt aber nach meinen Erfahrungen, die sich über ca. 7 Jahre und auf verschiedene Cholesterin-Rinderherzextrakte beziehen, soweit speziell die Erhöhung der Eigenhemmung in Frage kommt, keineswegs generell, wenn auch vielfach diese Tendenz unverkennbar besteht. Störend wird diese Eigenschaft indessen keineswegs ins Gewicht fallen können, da ja einesteils durch die Steigerung der Empfindlichkeit cholesterinierter Extrakte die Reaktionsstärke derselben so erhöht wird, daß es ohne Mühe gelingt, durch Herabsetzung der Gebrauchsdosis aus dieser hemmenden Zone herauszukommen, ohne die spezifische Empfindlichkeit der Extrakte merklich zu schädigen. Ich verfüge über Vergleichsversuche an ca. 30 000 Fällen und entsinne mich keines Falles, wo mit einem meiner Cholesterinextrakte eine nicht durch Lues erklärbare positive Reaktion eingetreten wäre. Bezüglich der sog. Gefahrzone gegenüber Erkrankungen wie Scharlach, Tuberkulose u. a., verhalten sich gut eingestellte Cholesterinextrakte keineswegs anders als die cholesterinfreien Lues-leberextrakte.

Ich betone allerdings mit Nachdruck, gut eingestellte Extrakte! Und in dieser Beziehung gehen ja leider die Begriffe offenbar recht erheblich auseinander. Selbstverständlich fällt unter die Güte der Einstellung eines Extraktes, gleichgültig ob es sich um einen cholesterinfreien oder um einen cholesterinhaltigen Extrakt handelt, m. E. auch die quantitative Titration gegenüber dem Komplement, die wir bei unsern Extrakteinstellungen auch regelmäßig zu berücksichtigen pflegen. Wir verlangen für unsere Extrakte vor allem, daß sie außerhalb der sog. lytischen und nach Möglichkeit auch außerhalb der eigenhemmenden Zone liegen und haben die Erfüllung dieser Bedingung in der Regel dadurch erreicht, daß wir von möglichst konzentrierten Stammextrakten ausgingen und durch stärkere Verdünnungen mit 0,85 proz. Kochsalzlösung die erwähnten Störungen beseitigten. So ist es uns bei unsern meisten Extrakten bisher gelungen, gleichmäßig wirkende Antigene zu erhalten, und auch solche Extrakte, die an sich diesen Anforderungen nicht zu genügen schienen, haben wir durch Mischung mit andern Extrakten regelmäßig erfolgreich zu brauchbaren Reagentien umgewandelt.

Auf Einzelheiten der Extrakteinstellung vermag ich im Rahmen dieser Arbeit natürlich nicht einzugehen, möchte aber doch nicht unterlassen, einen Vorschlag von Kaup über die Einstellung der Extrakte mit Hilfe von Normalseris kritisch zu betrachten. Wohl jeder,

der mit Berücksichtigung quantitativer Komplementverhältnisse bei der Wa.R. gearbeitet hat, konnte die Erfahrung machen, daß die Reaktion mit normalen, nicht syphilitischen Seris häufig zeitlich bei weitem schneller vor sich geht als in den Extraktkontrollen, daß also normale Sera oftmals auch der Eigenhemmung der Extrakte stark entgegenwirken, und daß also somit bezüglich der Lösung im Hauptversuch wesentlich günstigere Bedingungen bestehen als sie nach den Vorversuchen erwartet werden müßten. Der Zusatz des eiweißhaltigen Serums wirkt demnach im Sinne einer Verschiebung der kolloidalen Bedingungen des Versuches, die bei der gebräuchlichen Versuchsanordnung außerhalb des Einflusses unserer Methodik liegen, und die Kaup und in ähnlicher Weise Schlossberger durch Zusatz inaktivierten Normalserums unserer Beurteilung im Vorversuch zugänglich machen wollen. Wir haben derartige Einstellungen des Komplementbindungssystems unter Zusetzung normaler inaktivierter Patientensera versucht, aber bald wieder davon Abstand genommen, da die einzelnen Sera absolut keine Übereinstimmung in dieser Wirkung erkennen lassen und auch die Prüfung mit Serumgemischen keinen Einblick in die bei einem beliebigen andern Serum obwaltenden Verhältnisse ermöglicht. Offenbar liegen hier bei den verschiedenen Seris ganz verschiedene, in ihrem Wesen nicht näher bekannte Bedingungen vor, die den Vorschlag von Kaup praktisch mehr oder weniger illusorisch machen. Ob für das schwankende Verhalten der Gehalt von Normalamboceptoren der verschiedenen Sera ins Gewicht fällt, wage ich nicht zu entscheiden, wenn auch zweifellos die Autotropie des Serums durch die Entfernung der Normalamboceptoren auf dem Wege spezifischer Absorption bei einer kleinen Zahl von Fällen erhöht wird.

Praktisch dürfte sich aus den einschlägigen Erfahrungen allerdings die Konsequenz ergeben, für die Bestimmung der im Hauptversuch benötigten komplementären Energie nicht ohne weiteres eine Summation der Eigenhemmung des Extraktes und des Patientenserums anzunehmen und demgemäß die Komplementmenge nicht zu hoch zu wählen, da sonst naturgemäß schwächere Reaktionen verloren gehen müssen.

Daß auch das Patientenserum einen mehr oder weniger hohen Grad von Eigenhemmung besitzt, ist eine heute ziemlich allgemein anerkannte Tatsache, die bei schwachen Graden dieser Eigenschaft aber nur bei Auswertung der im Versuch gebräuchlichen Serummenge gegenüber fallenden Komplementmengen, speziell gegenüber der Komplementeinheit, erkannt werden kann, wie das ja auch Lange mit Recht hervorhebt. Stärkere Grade von Eigenhemmung sind allerdings bei geeigneter Behandlung der Patientensera eine relative Seltenheit und werden im allgemeinen auch nur bei Seren mit positiver Reaktion

beschrieben, wobei dann vielfach Beziehungen zwischen der Eigenhemmung des Serums und einer Lues seines Sponsors konstruiert werden. Ich habe trotz der langjährigen Beobachtung eines großen Materials Sera mit starker Autotropie nur ganz vereinzelt gesehen und viel weniger einen Zusammenhang mit Lues, als mit ungeeigneter Behandlung der betreffenden Sera beobachten können. Vor allem ist ein längeres Altern der Sera auf dem Blutkuchen häufig von einer Erhöhung der Eigenhemmung begleitet, und es empfiehlt sich, die Gewinnung des Serums wenn möglich nicht allzulange nach der Blutentnahme vorzunehmen, wie es sich ja überhaupt empfiehlt, das Serum möglichst frisch nach der Blutentnahme zur Untersuchung zu bringen. An sich wird natürlich das Aufbewahren eines Serums, sofern es unter einwandfreien Bedingungen geschieht und eine Zersetzung des Serums ausschließt, nicht zur Störung in der Reaktion führen, besonders dann nicht, wenn die mögliche Eigenhemmung durch quantitative Bestimmung gegenüber dem jeweils im Versuch verwandten Komplement berücksichtigt wird. Ich habe größere Serien von Seris beobachtet, die auch über Jahr und Tag aufbewahrt, keine merkliche Veränderung dieser Eigenschaften erkennen ließen. Es empfiehlt sich allerdings, Sera, die aus äußern Gründen etwas länger bis zur Untersuchung aufbewahrt werden müssen, möglichst nach der Gewinnung sofort zu inaktivieren, da in nicht inaktiviertem Serum offenbar leichter unerwünschte Umsetzungen eintreten können als in inaktivierten. Im allgemeinen pflegt ja das Serum für die Diagnose in der Wa.R. doch inaktiviert zu werden, wenn auch immer noch die Streitfrage besteht, ob das Serum in frischem oder in inaktiviertem Zustande untersucht werden soll. Im wesentlichen wird wohl an der alten Vorschrift festzuhalten sein, das Serum für die Wa.R. zu inaktivieren, und zwar möglichst in einem auf 56° eingestellten Wasserbade. Allerdings erfährt ja der Reaktionskörpergehalt der Sera durch den Inaktivierungsprozeß meist eine merkliche Herabminderung, ja unter besonderen Verhältnissen sogar eine völlige Zerstörung, und ich verfüge selbst über eine Reihe von Beobachtungen, wo das Serum von Syphilitikern, sowohl bei frischer Lues II, wie bei Monorezidiven und auch in der Latenz nur in frischem Zustande eine nachweisbare Reaktion ergab. Es besteht also offenbar zu bestimmten Zeiten der Lues eine Thermolabilität der Reaktionskörper im Sinne von Busila, die für einzelne Fälle die Untersuchung des nicht inaktivierten Serums geradezu zur Notwendigkeit machen kann. Auch in solchen Fällen kann die Methodik der Wa.R., wie ich schon früher in Übereinstimmung mit Hecht u. a. betont habe, durchaus auf absolute Spezifität abgestimmt werden, und das um so mehr, wenn man sich eine genaue Titration der Reagentien auf der Grundlage der Komplementwirkung zur Pflicht macht.

Was die Menge des zum Versuch verwendeten Patientenserums anlangt, so hat sich namentlich für das Arbeiten mit sog. halben Mengen (Volumen von 2,5 cem) die Verwendung von 0,1 cem Patientenserum fast obligatorisch eingebürgert. Auch mit kleineren Mengen ist natürlich vielfach noch ein einwandfreies Resultat zu erzielen, wenn ich auch in der quantitativen Abstimmung des Patientenserums keinen allzugroßen Vorteil sehen kann, da ich Kaup durchaus beistimmen muß, daß eine willkürliche Verschiebung der festen Beziehung zwischen Extrakt und Serum die Grundbedingungen des ganzen Versuches in störender Weise beeinflussen kann. Das gilt natürlich auch für die willkürliche Erhöhung der Menge des Patientenserums, die im übrigen, angesichts der durch die Erhöhung der Eiweißmengen bedingte Verschiebung der kolloidalen Grundbedingungen des Versuches, keineswegs immer eine Verschärfung der Reaktion bedeutet, wenn nicht gleichzeitig die sonstigen Versuchsbedingungen den veränderten Serumengen angepaßt werden.

Alles in allem wird man bei einer quantitativen Analyse der Methodik immer wieder zu dem Schluß gedrängt, den auch Zieler in seiner einschlägigen Abhandlung als den gegebenen betrachtet, nämlich mit quantitativ abgestimmten, speziell steigenden, Komplementmengen zu arbeiten, da eben nur durch eine solche Komplementabstimmung den Reaktionsverhältnissen der verschiedenen Sera Rechnung getragen werden kann. Es ist ja mit Hilfe verschiedener Methoden versucht worden, die Reaktionsstärke der einzelnen Sera zum Ausdruck zu bringen, sei es durch Feststellung der geringsten Serummenge, die bei einer bestimmten Gebrauchsdosis des Extraktes noch eine volle Hemmung erzielt (Lange) oder durch Abstufung der Extraktmenge (Frankfurter Methode), wobei es ja, wie auch Lange hervorhebt, letzten Endes darauf ankommt, wieviel Komplementärenergie ein Serum zu binden vermag, da auch nach seinen Ausführungen ein Serum um so mehr Komplement unwirksam zu machen vermag, je stärker es reagiert. Schließlich wird ja auch bei der Extrakt- oder Serumabstufung, wenn auch auf Umwegen, nur der Unterschied zum Ausdruck gebracht, der hinsichtlich der Komplementzerstörung zwischen den einzelnen Seris besteht. Bruchteile des Serums werden mit der Gebrauchsdosis des Extraktes zweifellos ebenso nur beschränkte Mengen des Komplementes außer Wirksamkeit setzen können, wie Bruchteile der gebräuchlichen Extraktdosis mit der üblichen Serummenge. Immer aber wird das Ausbleiben oder Eintreten einer positiven Reaktion von der Komplementzerstörung überhaupt, und die Stärke der Reaktion von der zerstörten Komplementmenge im besondern abhängen. Die Stärke der Reaktivität eines Serums wird also immer in der Zahl der unwirksam gemachten Komplementeinheiten zum Ausdruck kommen.

Die Komplementeinheit ist somit letzten Endes der Indikator und seine quantitative Einstellung in den Versuch die natürliche und logische Folgerung des ganzen Aufbaues der Methodik.

Wenn wir die zur Untersuchung kommenden Sera in ihrer Reaktivität betrachten, so sehen wir eine Reihe von Abstufungen vom absolut negativen sog. Normalserum bis zum stark positiv reagierenden Serum bei frischer Syphilis oder auch bei den bekannten stark reagierenden metaluischen Erkrankungen. Ich möchte diese Abstufungen aber keineswegs im Sinne von Lange aufgefaßt wissen, der an die Existenz absolut negativer Sera überhaupt nicht glaubt, sondern nur an kontinuierliche Übergänge von einem Extrem, d. h. vom negativen Serum, zum andern Extrem, nämlich zum stark positiven Serum, und es lediglich als Sache eines gewissen Tactes betrachtet wissen will, die Grenze für eine richtige nosologische Bewertung des Reaktionsausfalles zu ziehen. Wenn es wirklich so weit vom subjektiven Empfinden und Takt des einzelnen Untersuchers abhängig wäre, die Reaktion auf eine sichere diagnostische Basis zu stellen, so müßten die Zweifel, die immer und immer wieder von den verschiedenen Seiten an der Zuverlässigkeit erhoben werden, mehr als gerechtfertigt erscheinen und dann müßte auch schließlich der Vorwurf Freudenberg's zu recht bestehen, daß der praktische Ausfall der Wa.R. völlig vom Untersucher abhängig sei. Inwieweit der Untersucher als Fehlerquelle in Frage kommt, habe ich ja weiter oben schon berichtet, möchte aber doch nochmals mit Nachdruck betonen, daß diese Fehlerquelle eben nur dann in Frage kommt, wenn der Untersucher aus ungenügender Kenntnis der biologischen Reaktionen gegen deren Grundgesetz verstößt. Denn auch die im Grunde genommene biologisch unspezifische Wa.R. folgt doch ganz bestimmten Gesetzen, die m. E. konstant genug sind, um nicht dem subjektiven Empfinden oder Taktgefühl des einzelnen Untersuchers zu unterliegen, und es gibt Grenzen, außerhalb deren die Methode nicht richtig arbeitet und auch nicht richtig arbeiten kann. Und gerade die Fähigkeit, diese Grenzen des spezifischen Optimums der Reaktion mit Sicherheit zu treffen, ist es ja gerade, was den Fachserologen von jenen „Auchserologen“ der oben angegebenen Kategorie unterscheidet. Innerhalb dieses spezifischen Optimums kann man m. E. aber doch von absolut positiven und absolut negativen Seris sprechen, mit einer Abstufung der Reaktionsfähigkeit der positiven, aber nicht der negativen Sera. Verschiedene Grade der Negativität unterscheiden zu wollen, halte ich für eine Wortfechtereie, denn wo nichts ist, ist eben nichts, und ein mehr als nichts gibt es doch nicht. Und dieses Nichts an Reaktionsfähigkeit, das bei einem syphilisfreien Individuum, bei sicher eingestellter Wa.R., auch unter den zulässig ungünstigsten Bedingungen gefordert werden muß, beruht eben auf dem absoluten

Fehlen jener Stoffe, welche wir landläufig als die Luesreagine bezeichnen. Infolgedessen wird und darf ein solches Serum auch bei der niedrigsten denkbaren Komplementmenge eine Reaktion niemals geben, wenn anders die gewählte Methodik eine zuverlässige Funktion insofern gewährleistet, als nicht durch eine auf unbeachteter Eigenhemmung beruhende unspezifische Absorption von Komplement fälschlicher Weise eine echte Komplementbindung vorgetäuscht wird. Ich will dabei natürlich von jener bekannten Gruppe von Erkrankungen wie Malaria, Lepra u. a., sowie von den sog. kachektischen Erkrankungen absehen, da bei ihnen in der Tat zuweilen eine Veränderung des Serums stattfindet, welche auch bei einwandfreien Versuchsbedingungen ihren Ausdruck in einer sog. Komplementbindung findet. Immerhin handelt es sich aber bei derartigen Reaktionen um äußerst seltene Erscheinungen, die ich für einzelne der genannten Erkrankungen, wie Scharlach und Rekurrens, auf Grund meiner eigenen Beobachtungen in ihrer Richtigkeit überhaupt bezweifeln muß. Worum es sich letzten Endes bei diesen Komplementbindungsreaktionen, die m. E. nur in ihrer äußeren Erscheinungsform aber nicht in ihrem Wesen mit der Syphilisreaktion übereinstimmen, handelt, muß ich dahingestellt sein lassen. Jedenfalls sind die in Frage kommenden Serumstoffe wesentlich labiler als die Reagine der Syphilitikersera und werden deshalb bei Wiederholung der Untersuchungen häufiger zum Gegenstand divergierender Untersuchungsergebnisse.

Auch beim Syphilitikerserum treffen wir ja bekanntlich, selbst bei manifester Syphilis, auf erhebliche Schwankungen vom reaktionsunfähigen bis zum stark reagierenden Serum, und hierin liegt natürlich eine nicht geringe Quelle für widersprechende Versuchsergebnisse, zumal wenn wir die Reaktion, wie bei der Original-Wa.R., auf eine durchschnittlich höhere Reaktionsfähigkeit des Serums einstellen. Das hat zwar den unbestreitbaren Vorteil, daß es praktisch ausgeschlossen erscheint, daß syphilisfreie Individuen irrtümlicher Weise zum Syphilitiker gestempelt werden, schließt aber doch auch zugleich den Nachteil in sich, daß häufiger schwache, aber bedeutsame Reaktionen nicht mit der Methodik erfaßt werden können. Gerade aber auch die Erfassung derartig schwacher Reaktionen erscheint dringend nötig, wenn man sich bezüglich der nosologischen Auffassung der Wa.R. zu der heute wohl ziemlich allgemein anerkannten Lehre der Neisserschen Schule bekennt, daß die Wa.R. eines der konstanten Symptome der aktiven Syphilis darstellt, dessen Beseitigung mit allen Mitteln erstrebt werden muß. Und diese Beseitigung muß dann selbstverständlich auch bei schwacher Reaktion erfolgen, da erfahrungsgemäß auch schwache Serumreaktionen der Ausdruck einer vollen Durchseuchung und Infektiosität solcher Individuen (Tierversuch!) sein können. Eine

der besten Handhaben für die Erfassung solcher schwachen Reaktionen bietet aber die quantitative Einstellung der Wa.R. auf der Grundlage der Komplementtitration.

Dies erfordert allerdings, wie ich gern zugeben will, einen erheblichen Mehraufwand an Material, Zeit und Arbeitskraft, der unter den schwierigen Verhältnissen der Gegenwart zweifellos vielerorts nur schwer durchführbar sein wird, wenigstens soweit die genaue quantitative Bearbeitung jedes einzelnen Serums in Frage kommt. Die Verhältnisse werden hier doch meist ein gewisses Schematisieren verlangen und nur für den besonders wichtigen Fall die ins einzelne gehende quantitative Bearbeitung ermöglichen. Für den schematisierten großen Versuch wird es nach unsern Erfahrungen in der Regel genügen, wenn die Komplementmenge, welche beim Versuch verwendet wird, die durch Eigenhemmung der Sera und Extrakte verbrauchte komplementäre Energie um 1 bis höchstens $1\frac{1}{2}$ Komplementeinheiten überschreitet. Damit werden im wesentlichen auch die schwach reagierenden Sera erfaßt werden, ohne daß die Bedingungen für reaktionskörperfreie Sera dadurch in die Zone der unspezifischen Reaktionen verschoben werden.

Es wäre allerdings ein Irrtum anzunehmen, daß durch die quantitative Einstellung der Reaktion unbedingt einheitliche Bedingungen geschaffen wären. Das trifft nur dann zu, wenn bei prinzipiell einheitlichen Reagentien — Reagentien, die von einer einheitlichen Zentrale stammen, sind dazu erwünscht aber keineswegs Bedingung — noch ein weiterer bisher stiefmütterlich behandelter Faktor Beachtung findet, nämlich der Einfluß der Temperatur auf den Ablauf der Komplementbindung bei der Wa.R. Ich kann mich in dieser Beziehung kurz fassen, da ich diese Frage erst vor kurzem in einer ausführlichen in der Zeitschr. f. Hygiene 89 erschienenen Abhandlung eingehend besprochen habe, und möchte meine Erfahrungen dahin zusammenfassen, daß es für den Ausfall der Wa.R. an verschiedenen Stellen keineswegs gleichgültig ist, ob das eine Laboratorium im Brutschrank, das andere im Wasserbad seine Komplementbindungsreaktion vor sich gehen läßt, sondern daß auch bezüglich der Temperatur eine Einheitlichkeit erstrebt werden muß, wenn anders eine Einheitlichkeit der Versuchsergebnisse erzielt werden soll.

Wenn ich also die Grundbedingungen für einen einheitlichen und zuverlässigen Ausfall der Wa.R. kurz präzisieren soll, so muß ich sagen: Ein fachmännisch in genügender Weise ausgebildeter Serologe, einwandfreie und prinzipiell einheitliche Reagenzien* geben bei quantitativer auf der Komplementwirkung basierter Methodik und entsprechender Berücksichtigung des Temperatureinflusses auf die Reaktivität des Syphilitikerserums eine ausreichende Gewähr für die Einheitlichkeit und Zuverlässigkeit der Ergebnisse.

Lupus vulgaris in Norwegen.

**Statistische Untersuchungen über das Vorkommen und die
geographische Ausbreitung des L. v.¹⁾**

Von

Dr. med. Fredrik Grön (Kristiania).

Jadassohn schrieb im Jahre 1907, und zwar mit vollem Recht: „Eine eingehende Statistik der Hauttuberkulose ist noch zu schaffen.“ Es sind zwar im Laufe der Jahre gar nicht so wenige Versuche angestellt worden, durch die verschiedensten Verfahren eine Übersicht über die Häufigkeit des Lupus in verschiedenen Ländern zu gewinnen. Indessen sind alle angewandten Methoden mit zahlreichen Schwierigkeiten und Fehlerquellen behaftet, und bisher sind die statistischen Aufschlüsse über das Vorkommen dieser Krankheit in den zivilisierten Ländern sehr lückenhaft. Teils hat man versucht, wirkliche Statistiken für ganze Länder resp. Landesteile zu schaffen, teils hat man sich auf kleinere, eng begrenzte Hospitalstatistiken für kürzere oder längere Zeiträume beschränkt. Dabei hat man die Prozentzahlen von Lupus im Verhältnis zur totalen Anzahl der an der betreffenden Klinik mehrere Jahre hindurch behandelten dermatologischen Fälle ausgerechnet, indem man dadurch einen Hinweis auf die ungefähre Häufigkeit der Krankheit zu erhalten meinte. So hat eine ganze Reihe älterer Forscher durch solches Verfahren auch Beiträge zur Ätiologie des Lupus zu geben versucht, wie z. B. Raudnitz für Böhmen und Pontoppidan für Dänemark. Das war noch vor der Entdeckung des Tuberkelbazillus. Später hat Leloir in seiner großen Monographie über die Skrofulo-Tuberkulose auch eine statistische Berechnung über Lupus (312 Fälle auf 6243 Dermatosen) für Frankreich vorgenommen. Doch darf selbstverständlich dergleichen Statistiken besondere Bedeutung für die Beurteilung der tatsächlichen Häufigkeit des Lupus nicht beigemessen werden. Von den Landesstatistiken sind besonders diejenigen Finsens und Neissers bekannt geworden, obschon auch diese beiden,

¹⁾ Kurze Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse einer größeren Arbeit, die vom Nationalverein zur Bekämpfung der Tuberkulose herausgegeben wurde. Die Arbeit ist in den Jahren 1916—18 ausgeführt und im Mai 1918 abgeschlossen. Gedruckt in Bergen 1919. 110 S. mit 15 Tafeln und 1 Karte. Die Literaturhinweise sind hier weggelassen.

welche auf einer Rundfrage unter Geistlichen oder Ärzten beruhen, nur ungefähre Ergebnisse lieferten. Die Finsenschen Untersuchungen wurden so vorgenommen, daß eine ganze Reihe von Pfarrern, in toto 70, in verschiedenen Gemeinden befragt wurde, wie viele Lupuskranken in ihrer Gemeinde lebten, unter der Voraussetzung, daß die Diagnose durch einen Arzt gestellt wäre. 65 Pfarrer gaben 54 Patienten an. Durch Berechnungen im „Statistischen Staatsbureau“ wurde die Anzahl von Lupuskranken im Jahre 1900 für ganz Dänemark auf nicht weniger als ungefähr 1300 geschätzt. Das angewandte Verfahren muß als ganz unzulänglich angesehen werden, und die obige Zahl scheint auch auffallend hoch zu sein. Neisser hat seinerzeit, auch im Jahre 1900, durch Umfrage bei sämtlichen Ärzten Schlesiens, wobei er 66 % Antworten erhielt, 709 Lupusfälle für ganz Schlesien zusammengestellt, ein Resultat, das auch als unsicher angesehen werden muß. Schlesien hatte damals eine Bevölkerung von ungefähr $4\frac{2}{3}$ Millionen; in Breslau (mit 412 000 Einwohnern) gab es nach der Zählung Neissers 157 Lupöse. Für die Provinz Posen allein gab die Enquete 257 Fälle von Lupus. Die Zahlen Neissers sind etwas höher als die, welche bei der offiziellen Zählung im Jahre 1908 (siehe weiter unten!) gefunden wurden. Neisser selbst betont ausdrücklich, daß seine Statistik keinen zuverlässigen Ausdruck für die tatsächliche Häufigkeit des Leidens in Schlesien gibt. Dasselbe gilt noch vielmehr für die deutsche Reichsstatistik, die das Deutsche Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose durch seine besondere Lupuskommission unter Leitung des Prof. Dr. Kirchner im Jahre 1908 veranlaßte. Diese großangelegte und umfassende Arbeit wurde so vorgenommen, daß sämtliche Ärzte Deutschlands (insgesamt ca. 31 000) durch eine Umfrage vermittelt besonderer Zählkarten aufgefordert wurden, die an einem bestimmten Datum (1. November 1908) in Behandlung stehenden Lupuskranken zu melden. Die Beteiligung der Ärzte an der Umfrage gestaltete sich so, daß 56,5 % (oder 17819) der Ärzte überhaupt dieselbe beantwortete, und zwar 26,6 % von diesen mit positivem Ausfall, während 76,4 % Fehlanzeigen erstatteten. Es wurden auf diese Weise insgesamt 11 354 Lupuskranken ermittelt; das gibt für das Deutsche Reich eine Durchschnittsziffer von 18,1 Lupuskranken auf je 100 000 Einwohner oder von 1 solchen Kranken auf rund 5500 Einwohner. Was die geographische Ausbreitung anbetrifft, zeigte sich eine weitgehende Übereinstimmung mit der Ausbreitung der Lungentuberkulose. Diese ist in den mehr industriellen westlichen und süddeutschen Bezirken erheblich häufiger als in den mehr landwirtschaftlichen östlichen. Eine Ausnahme bildet Schleswig-Holstein, woselbst trotz der hier ziemlich seltenen Lungentuberkulose verhältnismäßig zahlreiche Lupusfälle festgestellt wurden. Umgekehrt wurden in anderen Bezirken wie

Pfalz, Oberpfalz und Niederbayern bei relativ starker Verbreitung der Lungentuberkulose vergleichsweise nur sehr wenige Lupuskranken gezählt. Was schließlich die Zahl der überhaupt vorhandenen Lupuskranken betrifft, so wird diese auf ungefähr das Dreifache der ermittelten Kranken berechnet, also auf rund 30 000. Aber diese Schätzung, die sich eben auf die Finsenschen Zahlen für Dänemark stützt, wird in der Arbeit selbst als sehr unsicher bezeichnet. Es wird gesagt: „So ist in der Tat eine zuverlässige Antwort auf die Frage nach der Zahl der im Deutschen Reich insgesamt vorhandenen Lupuskranken zurzeit nicht möglich“.

Es liegen noch verschiedene andere Arbeiten über die Häufigkeit und Verbreitung des Lupus in europäischen Ländern vor, z. B. für Ungarn von Huber, für Spanien von Garcia del Mazo. Weiter hat Jadassohn ähnliche Untersuchungen von Amerika und England zusammengestellt. Die Häufigkeit der Krankheit scheint in diesen Staaten sehr gering zu sein, obwohl die Statistiken nur auf verschiedenen Zusammenstellungen aus Krankenhäusern fußen.

Im allgemeinen läßt sich wohl behaupten, daß die Berechtigung dergleichen statistischer Untersuchungen wesentlich auf folgender Betrachtung beruht: Wenn es jemals in der Tat gelingen würde, eine vollständige und absolut zuverlässige Statistik für L. v. zu bewerkstelligen und dieselbe ein ganzes Land oder einen mehr begrenzten Landesteil umfaßte, so daß man ein genaues Orts- und Namenregister für alle zu einem bestimmten Zeitpunkte lebenden Lupösen hätte, dann würde man sicher der Lösung mehrerer noch sub judice stehender Fragen in Betreff Ätiologie und Pathogenese des L. v. näher kommen. Denn auf diese Weise dürfte man hoffen zu erfahren, inwieweit die geographische Ausbreitung des L. v. in einem gesetzmäßigen Verhältnis zu der der Tuberkulose im allgemeinen steht, ebenso ob die natürlichen Verhältnisse, das Klima, die Lebensweise oder das Gewerbe, weiter das soziale Milieu und die Lebenshaltung eine ausschlaggebende Rolle für das Auftreten und die Verbreitung der Krankheit spielen usw. Auch auf die viel diskutierte Frage, ob der humane oder bovine Bacillentypus von der größeren Bedeutung sei, dürfte unter Voraussetzung einer vergleichenden Untersuchung von der Verbreitung des Lupus auf dem Lande und in den Städten mindestens etwas Licht geworfen werden. Dergleichen Arbeiten liegen zwar schon in größerer Zahl vor. Aber, so lange die angedeuteten Fragen von den verschiedenen Autoren so verschieden beantwortet werden, so lange dürften auch weitere Untersuchungen in derselben Richtung berechtigt sein, wenn auch die Ergebnisse derselben keine absolute Verallgemeinerung zulassen. Es ist dann ein solcher Versuch, wie ihn die vorliegende Arbeit bildet, leider nur unvollkommen und lückenhaft.

A priori dürfte Norwegen günstige Bedingungen für dergleichen statistische Arbeiten bieten. Das Land zählt nur ca. $2\frac{1}{2}$ Millionen Einwohner, die sehr zerstreut wohnen, indem das Land nur wenige größere Städte hat (die Hauptstadt Christiania mit ungefähr 250 000 und Bergen mit 85—90 000 Einwohnern). Auf dem Lande sind die Verhältnisse durchgehend einfach, und die Bevölkerung zeichnet sich durch eine verhältnismäßig gleichartige Lebensweise aus. Allerdings hat in einzelnen Bezirken während der letzten Jahrzehnte eine beginnende Großindustrie die früher so durchsichtigen Verhältnisse geändert. Bekanntlich hat man für Lepra sehr genaue Zählungen in Norwegen gemacht, was u. a. eine notwendige Bedingung der erfolgreichen Bekämpfung dieser Seuche gewesen ist. Die vorliegende Arbeit ist von dem Nationalverein zur Bekämpfung der Tuberkulose subventioniert, hat jedoch keinen offiziellen Charakter, da ich als privatpraktizierender Arzt selbst die verschiedenen Untersuchungen vorgenommen habe. Es zeigte sich bald, daß ich genötigt war, meine eigenen Wege zu gehen. Das statistische Material ist wesentlich folgendermaßen gesammelt und dessen Quellen sind die folgenden: 1. Das Journalmaterial für die $15\frac{1}{2}$ Jahre 1902 bis 30. VI. 1916 aus der dermatologischen Klinik des Reichshospitals. 2. Dasselbe für einen ebenso langen Zeitraum aus dem privaten Finseninstitut des Dr. Laastad zu Bergen. 3. Untersuchungen, die ich persönlich durch Reisen an der Westküste Norwegens während des Sommers 1916 gemacht habe. 4. Eine Enquete unter 700 Ärzten Norwegens, d. h. unter sämtlichen Ärzten, die wahrscheinlich Weise imstande wären, Aufschlüsse über Lupus zu geben.

Die benutzten Fragekarten waren sehr ausführlich, da ich mir die Aufgabe gestellt hatte, so genau wie möglich Erläuterungen über die sozialen Verhältnisse der Lupuskranken, über die vorausgegangenen Krankheiten, die Primärlokalisation usw. zu erhalten. Auch war es meine Absicht die geographische Ausbreitung der Krankheit sorgfältig festzustellen, weshalb ich sowohl der Geburtsstätte der Lupösen wie dem Aufenthaltsort beim Ausbruch der Krankheit nachspürte. Alle meine Karten waren natürlich Personalkarten mit vollem Namen und anderen Personalien, so daß Verwechslungen ausgeschlossen waren. Dubletten wurden dadurch mehrmals konstatiert. Die Enquete unter den Ärzten wurde auf die letzten drei Jahre (später fünf) begrenzt; es war durch dieses Verfahren beabsichtigt, verhältnismäßig neuere Fälle aufzuspüren. Unter den 700 Ärzten antworteten überhaupt 576 (82 %), von welchen 417 Fehlanzeigen, während 159 positiv waren. Die meisten Ärzte gaben zur Antwort, daß es ihnen auffallend war, wie selten Lupus vorkäme. Mehrere Ärzte, die in ihren Bezirken 10—20 oder noch mehr Jahre praktiziert hatten, berichteten, daß sie niemals einen Lupuskranken gesehen hätten. Es darf auch unzweifelhaft nach

dem unten mitgeteilten Ergebnisse als festgestellt angesehen werden, daß der Lupus als eine im ganzen seltene Krankheit in Norwegen zu betrachten ist.

Ich gebe hier die wichtigsten Resultate meiner Untersuchungen wieder. Für alle weiteren Einzelheiten muß auf die Originalarbeit verwiesen werden. Die Statistik umfaßt insgesamt 379 Fälle von Lupus, wozu noch kommt eine Anzahl von 25, die vor dem Abschluß der Statistik gestorben waren.

Durch verschiedene Korrekturen und Berichtigungen, die hier nicht wiedergegeben zu werden brauchen, läßt sich die Totalsumme sämtlicher im Lande (am 30. VI. 1916) vorhandenen Lupuskranken auf ca. 500 schätzen, d. i. 1 Kranker auf rund 5000 Einwohner. Im folgenden wird aber nur mit dem statistisch festgestellten Material gerechnet. Von den 379 Kranken waren 103 männlichen und 276 weiblichen Geschlechts, also auf 1 männlichen Kranken kamen durchschnittlich etwa $2\frac{1}{4}$ weibliche. Das Verhältnis ist folglich wie in allen Lupusstatistiken, daß das weibliche Geschlecht ein erhebliches Übergewicht zeigt. Betreffend das Alter am Anfang der Krankheit wurde dasselbe für 327 Personen festgestellt. Tabellarisch dargestellt zeigen die verschiedenen Altersgruppen folgende Zahlen:

Tabelle I.

Alter	M.	W.
0—5	13	8
5—10	31	36
10—15	20	58
15—20	11	36
20—25	5	22
25—30	1	16
30—35	5	15
35—40	5	11
40—45	2	8
45—50	1	8
50—55	1	6
55—60	—	2
60—65	—	3
65—70	—	1
70—75	—	—
75—80	1	1
	96	231

Von den 96 Männern waren also 64 unter 15 Jahren, 44 unter 10 Jahren. Von den 231 Weibern waren 102 unter 15 Jahren, 44 unter 10, d. h. resp. 66 % und 44 %. Die Krankheit hat also häufiger bei Knaben als bei Mädchen im frühen Alter angefangen, was übrigens mit den Resultaten der deutschen Reichsstatistik vollständig übereinstimmt. Die Extreme der mitgeteilten Tabelle bilden die zwei Altersgruppen

0–5 und 75–80 Jahre. Nur für zwei Personen wird angegeben, daß die Krankheit im ersten Lebensjahre zum Ausbruch kam, ein Verhältnis, worauf Jadassohn auch seinerseits aufmerksam gemacht hat. Andererseits ist nur in 6 Fällen unter 327 das Leiden nach dem sechzigsten Jahre ausgebrochen. Unter diesen waren ein 86jähriges Weib, dessen Lupus angeblich mit 77 Jahren zum Vorschein kam, und ein 85jähriger Mann, der mit dem Alter von 83 Jahren seinen Lupus bekam. Er starb 88 Jahre alt.

Betreffs der Primärlokalität ist diese für 317 Patienten mitgeteilt:

Tabelle II.

	M.	W.
Nase	51	154
Wange	13	39
Filtrum oder Lippe	—	7
Der übrige Kopf.	7	9
Hals	3	6
Oberextremität	9	10
Unterextremität	3	6
Truncus.	0	0
	86	231

Diese Zahlen stimmen im allgemeinen mit denjenigen anderer Statistiken überein, so z. B. mit Leloir, der auf 312 Fällen bei 267 das Gesicht als Primärlokalität angibt; in meiner Statistik sind die betreffenden Zahlen resp. 317 und 264, also ungefähr genau dieselben. In drei Fällen beschränkte sich der Lupus ausschließlich auf eine viele Jahre bestehende Septumperforation, ohne daß die äußere Nase angegriffen wurde.

Die Frage nach vorausgegangenen Krankheiten wurde nur in 145 Fällen beantwortet; von diesen hatten angeblich 60 „Drüsen“ gehabt. Insgesamt wurden „Skrofulo-tuberkulöse Antecedentia“ für 53 % notiert. Ein postexanthematischer Lupus konnte nur bei 10 (?) Personen konstatiert werden, und zwar bei 5 nach Morbilli, bei 3 nach Erysipel und bei 2 nach Ekzem (?). Über Lungentuberkulose als primäre Krankheit wird weiter unten die Rede sein. Eine vorhergehende „chirurgische Tuberkulose“ wurde in keinem Falle angegeben.

Über „Tuberkulose in der Familie“ und über „Verkehr mit tuberkulösen Menschen“ wurden nur spärliche Aufschlüsse gegeben. Unter 148 Lupösen hatten angeblich 67 tuberkulös belastete Familie, 81 nicht. Von 103 hatten angeblich 41 früher Verkehr mit tuberkulösen Menschen gehabt, aber 62 nicht. Diesen Zahlen darf indessen keine größere Bedeutung beigemessen werden. Schließlich verdient erwähnt zu werden, daß nur in zwei Fällen eine wahrscheinliche Infektionsquelle durch tuberkulöses Vieh angenommen werden kann. Die Frage nach dem Auftreten der Rindertuberkulose im Lande

überhaupt wurde in der Enquete nicht berücksichtigt, weil es vorläufig nur um Feststellung der Zahl der Lupösen sich drehte. Deshalb ist auch eine Vergleichung zwischen Ausbreitung des Lupus und der Rindertuberkulose weggelassen.

Die geographische Ausbreitung des Lupus in Norwegen gestaltet sich nach meiner Statistik folgendermaßen:

Die absolute Häufigkeit des Lupus in den Bezirken¹⁾ („Fylke“ oder Amt):

Tabelle III.

Bezirk		Bezirk	
1. Bergen	46 ¹⁾	11. Bratsberg	16
2. Kristiania	44 ¹⁾	12. Akershus	16
3. Stavanger	35	13. Lister und Mandal . . .	16
4. Romsdal	25	14. Nedenes	14
5. Smaalenene	24	15. Nordland	12
6. Jarlsberg und Larvik . .	23	16. N. Bergenhus	10
7. S. Trondhjem	20	17. Kristiansand	10
8. Hedemarken	20	18. Tromsø	8
9. S. Bergenhus	19	19. N. Trondhjem	3
10. Buskerud	18	20. Finnmarken	0
			379

Die relative Häufigkeit, mit je einem Falle auf 100 000 Einwohner berechnet, zeigt die nächste Tabelle:

Tabelle IV.

Bezirk		Bezirk	
1. Bergen	60	11. Buskerud	15
2. Stavanger	26	12. Hedemarken	15
3. Jarlsberg und Larvik . .	22	13. S. Trondhjem	14
4. Lister und Mandal . . .	20	14. S. Bergenhus	13
5. Nedenes	20	15. N. Bergenhus	11
6. Kristiania	18	16. Kristiansand	10
7. Romsdal	17	17. Tromsø	10
8. Smaalenene	16	18. Nordland	7
9. Akershus	16	19. N. Trondhjem	3,5
10. Bratsberg	15	20. Finnmarken	0

Das auffälligste an dieser Tabelle sind die zwei Extreme, durch die Stadt Bergen einerseits und durch den Bezirk Finnmarken andererseits repräsentiert. Denn letzterer ist überhaupt der am meisten durch Tuberkulose verseuchte Bezirk Norwegens, dessen Mortalitätsziffer bis an 4,2 ‰ hinaufreicht (siehe näheres unten!). Umgekehrt ist also die Häufigkeit des Lupus nach der vorliegenden Statistik = 0 zu setzen, obschon damit nicht gesagt werden darf, daß Lupus überhaupt nicht

¹⁾ Die zwei größten Städte Norwegens sind eigene Bezirke („Fylke“). -- Für alle Einzelheiten betreffs der Ausbreitung der Krankheit in den verschiedenen ärztlichen Bezirken (insgesamt 287) muß auf die Originalarbeit und besonders auf die Karte hingewiesen werden.

vorkomme. Aber sehr selten ist die Krankheit in diesem Bezirke sicher. Das wird u. a. auch durch viele Anzeigen der dort praktizierenden Ärzte bestätigt.¹⁾ Wenn man nun weiter die letzte Tabelle durchsieht, geht daraus hervor, daß auch das ganze nördliche Norwegen durch kleine Lupusziffer sich auszeichnet. Und wenn man die Einteilung²⁾ des Landes in die drei Hauptteile, das nördliche, das südwestliche und das östliche Norwegen, benutzt, erhält man folgende Tabelle:

	Einwohner	Lupusfälle
1. Nördliches Norwegen	520 000	43
2. Südwestliches Norwegen	755 000	165
3. Östliches Norwegen	1 100 000	171
	2 375 000	379

Die relative Häufigkeit des Lupus (auf 1 : 100 000 Einwohner berechnet) ist dann für die drei Hauptteile des Landes: 8,3 für 1., 22,0 für 2. und 15,5 für 3., d. h. ungefähr die dreifache Häufigkeit des Lupus im westlichen wie im nördlichen und die doppelte im östlichen wie im nördlichen. Die Relation zwischen den drei Hauptteilen ist m. a. W. ungefähr wie 1 (n.) : 3 (w.) : 2 (ö.).

Wenn man weiter die Häufigkeit des Lupus in den Städten mit der auf dem Lande vergleicht, ergibt sich folgendes:

	Einwohner p. 1. XII. 1910	Lupusfälle
Das ganze Reich	ca. 2 375 000	379
Die Städte insgesamt	691 012	164
Die ländlichen Bezirke insgesamt	1 666 778	215

Das gibt ungefähr die doppelte Häufigkeit von Lupus in den Städten wie auf dem Lande, nämlich eine relative Häufigkeit von 23,7 : 100 000 in den Städten gegen 13 : 100 000 auf dem Lande.

Von den Städten Norwegens sind die meisten zu klein, als daß man bei den niedrigen Zahlen, um die es sich hier handelt, weitere Schlußfolgerungen aus einem Vergleich zwischen den einzelnen Städten ziehen könnte. Nur die zwei größten Städte Norwegens, Kristiania und Bergen, bieten besonderes Interesse dar, insofern Bergen etwa eine dreifach so große Lupuszahl wie Kristiania zeigt. Dieses Verhältnis führte zu einer eingehenden Untersuchung der Ursachen dieses Unterschiedes. Nun sind eben diese zwei Städte klimatisch ziemlich starke Antagonisten, indem Bergen ein mildes und feuchtes Meeresklima besitzt, während das Klima in Kristiania relativ trocken ist mit starker Kälte im Winter. Die Regenhöhe ist in Bergen 1900 mm pro Jahr, in Kristiania dagegen bloß ca. 600, also ein großer Unterschied.

¹⁾ Darüber muß in der Originalarbeit nachgelesen werden.

²⁾ Diese Einteilung ist keine administrative, sondern bildet nur eine konventionelle und vielfach benutzte Einteilung nach den drei mit Rücksicht auf Klima, Naturverhältnisse und Gewerbe ziemlich gleichartigen Hauptteilen des Landes.

Die genannte Untersuchung, deren Einzelheiten hier nicht wieder gegeben werden können, führte auch zu einem Vergleich zwischen der Häufigkeit der akuten Katarhe in beiden Städten, da bekanntlich Neisser besonders hervorgehoben hat, daß die Katarhe der oberen Luftwege, i. sp. die chronischen Rhiniten, eine prädisponierende Rolle für einen späteren Lupus der Mucosa nasi spielen. Als Endresultat zeigte sich aber, daß den klimatischen Verhältnissen keine ausschlaggebende Bedeutung für die große Verschiedenheit zwischen den genannten Städten beigemessen werden könne. Worin die Ursache liegt, muß bis auf weiteres dahingestellt bleiben.

Was das Verhältnis zwischen der Verbreitung des Lupus und der der Tuberkulose im allgemeinen betrifft, so werde zuerst folgende Tabelle über die Sterblichkeit der Lungentuberkulose in den Bezirken („Fylken“) Norwegens, in ‰ von den Einwohnern im Durchschnitt für die vier Jahre 1911–14 berechnet, mitgeteilt:

Tabelle V:

1. Kristiania	2	11. Stavanger	1,8
2. Akershus	1,6	12. S. Bergenhus	1,8
3. Smaalenene	1,6	13. Bergen	2,1
4. Buskerud	1,5	14. N. Bergenhus	2,0
5. Jarlsberg und Larvik	1,7	15. Romsdal	2,2
6. Hedemarken	1,8	16. S. Trondhjem	3,0
7. Kristiania	1,3	17. N. Trondhjem	2,2
8. Bratsberg	1,9	18. Nordland	2,5
9. Nedenes	2,1	19. Tromsø	2,4
10. Lister und Mandal	2,3	20. Finmarken	4,2 (1)

Wenn man nun die zwei Tabellen IV und V vergleicht, leuchtet ohne weiteres hervor, daß bei uns in Norwegen jedenfalls kein Parallelismus zwischen dem Auftreten des Lupus und der Tuberkulose in den einzelnen Bezirken des Landes besteht. Vielmehr scheint beinahe eine umgekehrte Proportionalität zwischen beiden zu bestehen. Dieses Ergebnis weicht von dem der meisten Untersucher in anderen Ländern, so z. B. in Deutschland, bedeutend ab, ohne daß hier auf eine mögliche Erklärung näher eingegangen werden soll. Es steht ja übrigens gar nicht fest, daß man hier überhaupt einem allgemein gültigen, gesetzmäßigen Verhältnis gegenüberstehe. Besonders auffallend in Norwegen ist Finmarken, ein großer, aber sehr sparsam bevölkerter Bezirk mit nur ungefähr 40 000 Einwohnern. Dieser Landesteil hat in den letzten Dezennien durch verbesserte Kommunikationen mit dem übrigen Lande einen viel lebhafteren Verkehr mit der Außenwelt gewonnen, wodurch auch ein stärkerer Import der Tuberkulose ermöglicht worden ist. Man hat daher ange-

nommen, daß „der jungfräuliche Boden“ Finnmarkens — in Übereinstimmung mit Erfahrungen von anderswo, z. B. Grönland — besonders günstige Bedingungen für die Entwicklung der Tuberkulose dargeboten habe. Was dagegen den Lupus betrifft, scheint diese Krankheit eher einen durch längere Zeit „durchseuchten“ Boden zu verlangen. Dies exquisit chronische Leiden fordert, wie es scheint, daß die Bevölkerung durch langjähriges Bestehen der Krankheit unter derselben für die mehr akute Infektion mit Tuberkelbazillen weniger empfänglich geworden, umgekehrt aber an eine weniger virulente, chronisch verlaufende Infektion angepaßt sei. Es hat sich nun durch spezielle Untersuchungen, so z. B. von Prof. Axel Holst, gezeigt, daß die Tuberkulose in Finnmarken in der Tat sehr häufig außerordentlich akut verläuft, etwa wie eine Phthisis florida. Selbstverständlich kommen auch einzelne mehr chronisch verlaufende Fälle daselbst vor. Und die hygienischen Verhältnisse, die ja oft für das Auftreten des Lupus angeschuldigt werden, sind in Finnmarken durchschnittlich sehr schlecht, jedenfalls unter den schlechtesten in Norwegen überhaupt. Dessenungeachtet ist also der Lupus daselbst so überaus selten. Es darf daher wohl angenommen werden, daß die Erklärung, etwa wie eben angedeutet wurde, sei oder jedenfalls in dieser Richtung liege.

Es ist eine vielverbreitete Behauptung unter den Autoren (Finger, Neisser, Jadassohn u. a. m.), daß der Lupus wesentlich eine Krankheit der Armen sei. Eine Untersuchung des norwegischen Lupusmaterials zeigt, daß die Sache hier bei uns etwas anders liegt. Denn eine genaue Statistik, betreffend Lebensstellung von 366 Lupösen, gibt als Resultat, daß nur $\frac{2}{3}$ derselben der ärmeren Bevölkerung gehört, während $\frac{1}{3}$ vielmehr als den bessersituierten Ständen angehörend betrachtet werden muß. Und $\frac{1}{7}$ (d. h. 14,9 %) von sämtlichen Lupuspatienten stammt von den relativ wohlhabenden Schichten der Bevölkerung. Der Lupus ist mithin jedenfalls in Norwegen keine Krankheit der Armen, kein morbus paupertatis.

Was die Frage nach Pathogenese und Infektionswege des Lupus betrifft, muß zuerst betont werden, daß das vorliegende Material nur ein statistisches ist, dagegen zu keinerlei experimentellen Untersuchungen Anlaß gegeben hat. Es ist also ohne weiteres ersichtlich, daß die genannte Frage nicht weiter bearbeitet worden ist, als die klinischen Aufschlüsse, die viele von den Krankengeschichten begleiteten, zugelassen haben. Es liegen natürlich zahlreiche Observationen vor, die teils für einen Inokulationslupus, teils für einen endogen entstandenen Lupus sich verwerten lassen. Aber dabei ist man leider nicht der Entscheidung der vieldiskutierten Frage nach der eventuellen größeren Häufigkeit der einen oder anderen Infektionsweise nähergekommen. Ich lasse daher dieses Kapitel ganz beiseite.

Über die praktisch nicht unwichtige Frage, ob Lupus an sich contagiös sei oder sein könne, läßt sich a priori behaupten, daß die Contagiosität jedenfalls gering sein müsse. Denn das überaus seltene Vorkommen der Tuberkelbazillen im Lupusgewebe wird von allen Forschern einstimmig bekräftet. Besonders hat Leloir diese Tatsache durch zahlreiche persönliche Untersuchungen festgestellt. Bekanntlich hat auch Vidal seinerzeit sich selbst mit Lupus geimpft, ohne daß diese Impfung von einer tuberkulösen Infektion gefolgt wurde. Berliner untersuchte 1891 mikroskopisch das Sekret von lupösen Ulcerationen auf Bazillen und fand in 45 Präparaten keinen einzigen Bazillus. Nach der Entdeckung der Muchschen Granula haben Boas und Ditlevsen 1910 nachgewiesen, daß das Muchsche Tuberkulosevirus in sämtlichen untersuchten Fällen zugegen war, während gewöhnliche Tuberkelbazillen nur in 4 unter 20 Lupusfällen nachzuweisen waren. Indessen läßt sich aus diesen Untersuchungen nicht mit Sicherheit schließen, daß Lupus überhaupt niemals infektiös sein könne. Nur die klinischen Erfahrungen lassen sich zur Entscheidung der Frage brauchen. Kaposi schreibt schon 1887: „Man hat auch niemals eine Erfahrung gemacht, welche auch nur den äußeren Anlaß zu der Annahme hätte geben können, daß gelegentlich eine Übertragung des Lupus von Individuum zu Individuum stattgefunden habe, also derselbe etwa contagiös sei, während z. B. für Lepra solche Angaben genügend vorliegen.“ Vidal und Lenglet drücken sich einigermassen ähnlich aus. Forchhammer und Reyn berichten 1906 aus dem Finseninstitut in Kopenhagen, daß unter den zahlreichen Damen, welche die Behandlung daselbst ausführen, alljährlich 35—50 Personen, niemals ein Fall von Tuberkulose beobachtet worden sei, der durch Contagium von Lupösen entstanden sein könnte. In der norwegischen Literatur findet sich indessen eine Mitteilung von Dr. K. F. Andvord, welche dieser einstimmigen Auffassung widerspricht. Aber diese Mitteilung ist nicht sicher beweisend.

Über den familiären Lupus verdient folgendes angeführt zu werden: Unter den 379 Fällen von Lupus in meiner Statistik wurde bei 26 Patienten Lupus näherer oder entfernterer Verwandter nachgewiesen, also in ca. 7 %. Von diesen Fällen kam der Lupus bei sieben Patienten bei Eltern und einem Kinde vor, in 15 Fällen bei zwei Geschwistern, in 4 Fällen bei entfernteren Verwandten (Vetter und Kusine z. B.). In keinem einzigen Falle ließ sich die Möglichkeit einer Übertragung der Krankheit von einem Verwandten zum anderen annehmen.

Im Anschluß an den bekannten französischen Satz: „Les tuberculeux ne deviennent pas des lupiques“ darf angeführt werden, daß unter den gesamten 404 Fällen in meiner Statistik (379 + 25 früher Gestorbene)

sechsmal der Lupus bei früher an Tuberkulose Leidenden anzutreffen war. Es handelte sich in allen diesen Fällen um eine primäre Lungentuberkulose. Es liegt also nur eine Bekräftigung der wohlbekannten Tatsache vor, daß der Lupus sehr selten bei Phthisikern auftritt.

Schließlich darf erwähnt werden, daß Lupuscarzinom nur bei 2 Patienten unter 404 Fällen vorkam. Dies gibt also beinahe genau $\frac{1}{2}\%$. Sequeira hat dagegen $1\frac{1}{2}\%$ bei seinen 964 Patienten.

Es läßt sich nicht in Abrede stellen, daß die vorliegende Arbeit keine endgültigen Resultate über die unentschiedenen Fragen in der jetzigen Lupusforschung gegeben hat. Keiner räumt das williger als der Verfasser ein. Indessen ist es gelungen, einige von diesen Fragen etwas näher zu betrachten, so besonders die Lehre von dem Lupus als einer Krankheit der Armen, weiter das Postulat, daß die Ausbreitung des Lupus parallel mit der der allgemeinen Tuberkulose gehe u. a. m. Umgekehrt ist die Frage von der etwaigen bovinen Infektionsquelle nicht weiter gefördert worden. Die Auffassung des dänischen Forschers Engelbreth ist diesbezüglich vielleicht ziemlich alleinstehend, verdient aber sicher weitere Untersuchungen. Dies ist auch z. T. durch Aage Fönss geschehen, ohne daß es bisher gelungen ist, die Frage endgültig zu entscheiden.

Einige Beobachtungen zur Entwicklung der Epidermis.

Von

Gösta Häggqvist (Lund).

Mit 2 Textabbildungen.

Die folgenden Untersuchungen sind an Schnittserien angestellt, welche der Sammlung embryologischer Präparate des hiesigen anatomischen Institutes entnommen wurden, und die mir dessen Direktor, Herr Professor I. Broman, liebenswürdig zur Verfügung stellte. Diese Serien stammen von Säugetierembryonen auf verschiedenen Entwicklungsstufen. Die Embryonen wurden zumeist in Tellyesniczky's Gemisch fixiert, in Serien zerlegt und mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

Beobachtungen.

Wir wollen zunächst die Verhältnisse bei *Vespertilio*embryonen betrachten. Diese Embryonen habe ich am genauesten untersucht, später meine Aufmerksamkeit auch verschiedenen anderen Säugetier- und Menschenembryonen zugewendet, in der Hauptsache aber stets dieselben Verhältnisse wiedergefunden. Ich gebe im folgenden eine Übersicht über die verschiedenen Entwicklungsstadien.

Vespertilio 2,2 mm: Die Epidermis wird überall von einer einfachen Zellage gebildet. Zahlreiche Mitosen in verschiedenen Stadien der Teilung kommen vor. Die Teilung geschieht in einer Ebene, die senkrecht zur Oberfläche des Epithels liegt. An einigen Stellen wird das Bild einer Schichtung des Epithels hervorgerufen zum Teil durch die verhältnismäßig große Dicke*) der Schnitte, zum Teil auch dadurch, daß die Schnitttrichtung nicht immer genau senkrecht zur Epitheloberfläche liegt. Auf weiten Strecken der Körperoberfläche ist das Epithel kubisch, an einigen Stellen jedoch stark abgeplattet, fast endothelähnlich. Dies ist z. B. über der Herzanlage der Fall. Oberhalb der Mundbucht ist das Epithel dagegen wohl entwickelt, mit hoch kubischen Zellen, die einen runden oder mehr ovalen Kern besitzen. Geht man von hier aus scheidelwärts, so wird das Epithel jedoch bald niedriger. Die Kerne werden abgeplattet, oval mit den Längsachsen in der Richtung der Epitheloberfläche. Noch mehr ausgesprochen wird diese Abplattung über den vordersten Partien des Gehirns. Von hier aus dorsalwärts sind die Ektodermzellen über der ganzen Anlage des zentralen Nervensystems stark abgeplattet, fast endothelähnlich. An der Ventralseite des Körpers, wo das Amnionepithel in Körperektoderm übergeht, sind die Zellen auch sehr niedrig.

*) Alle Präparate sind 10μ dick.

Vespertilio 3 mm: Die Konservierung nicht gut gelungen*). Das Epithel ist größtenteils einfach, an einigen Stellen jedoch geschichtet, letzteres möglicherweise nur scheinbar aus oben dargelegten Gründen. Keine Mitosen wahrnehmbar. Über der Anlage des zentralen Nervensystems sind die Epidermiszellen stark abgeplattet.

Vespertilio 3,5 mm: Das Epithel ist größtenteils einfach. Wo dies der Fall ist, sind die Mitosen so geordnet, daß die neugebildeten Zellen in der Fläche des Epithels verbleiben müssen. Eine stark ausgesprochene Abplattung des Epithels über der Anlage von Gehirn und Rückenmark, wie auch über der Herzanlage ist wahrnehmbar.

Über den Anlagen der vorderen Kiemenbogen und der vorderen Extremitäten ist das Epithel zweischichtig. Mitosen können sowohl in der oberflächlichen wie in der tieferen Zellage beobachtet werden. In dem Kiemenbogenepithel bestehen die beiden Zellagen aus kubischen Zellen. Die neugebildeten Zellen werden, nach den Mitosen zu urteilen, hauptsächlich in der Richtung der Zellage verschoben. Das Extremitätenepithel besteht aus einer tieferen Schicht kubischer Zellen und einer oberflächlichen, in welcher die Zellen abgeplattet „periderm-ähnlich“ sind. Mitosen kommen hier hauptsächlich unter den kubischen Zellen vor und sind so gelegen, daß eine der neugebildeten Zellen in die Oberflächenschicht verschoben werden muß.

Vespertilio 3,6 mm: Die Konservierung ist nicht gut gelungen. Dem über das vorhergehende Stadium Gesagten kann bezüglich der Epidermis nichts hinzugefügt werden. Doch mag auch hier bemerkt werden, daß die Ektodermzellen über den Anlagen des zentralen Nervensystems und des Herzens eine ausgesprochene Abplattung zeigen.

Vespertilio 5 mm: Das Epithel ist an einigen später aufzuzählenden Gebieten noch einfach und dünn, an anderen dagegen zweischichtig mit deutlich ausgebildeten Peridermzellen. In diesen Zellen sieht man mehrfach schöne Mitosen in verschiedenen Stadien der Teilung. Diese Mitosen liegen so, daß die neugebildeten Zellen hauptsächlich in der Richtung der Epitheloberfläche verschoben werden. Dies gilt für die Periderm- wie auch für die Basalzellenschicht. In letztgenannter gibt es aber auch Mitosen, die eine Bildung von Peridermzellen aus dieser Schicht wahrscheinlich machen. Was die Form der Zellen betrifft, ist sie im allgemeinen kubisch bis hochkubisch in der Basalzellenlage. Die Peridermzellen sind mehr abgeplattet und an der Stelle, wo die Kerne liegen, ein wenig verdickt. Die Kerne sind in den beiden Lagen ziemlich voluminös und chromatinreich. Innerhalb der Gebiete mit stark abgeflachten Zellen sind auch die Kerne stark abgeplattet und ausgezogen worden. Auch hier findet man Mitosen, die aber immer so gelegen sind, daß die Zellen in der Richtung der Oberfläche verschoben werden müssen. Die Gebiete, wo das Epithel abgeplattet und einfach ist, sind (vgl. die Rekonstruktion Abb. 1 und 2):

1. über der ganzen Anlage des zentralen Nervensystems;
2. links über der ganzen Herzgegend und von hier aus über dem ganzen Bauch;
3. rechts über der oberen und vorderen Partie der Herzgegend und über dem ganzen Bauch.

Die bekannten Placoden an den Extremitätenspitzen haben ein mehrschichtiges Epithel; sonst ist es überall zweischichtig.

*) Einige dieser Embryonen bzw. deren Muttertiere stammen von entfernt liegenden Orten und konnten erst relativ spät einer zweckmäßigen Behandlung zugeführt werden.

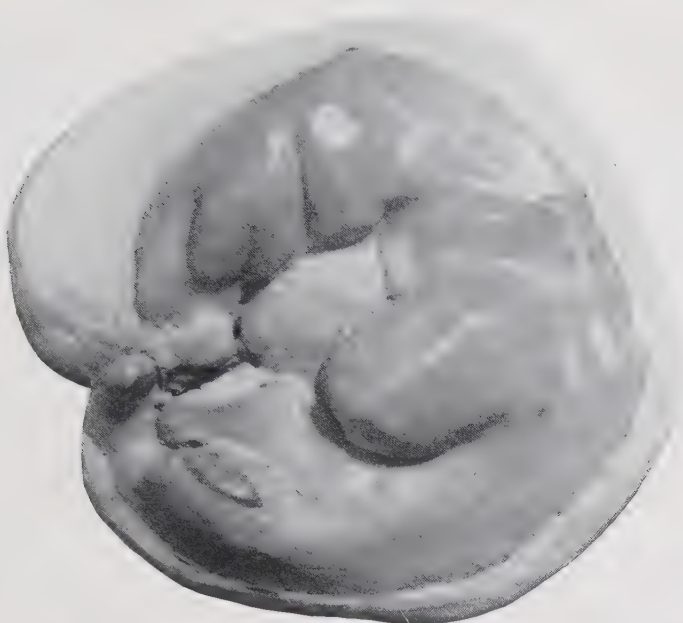


Abb. 1. *Vespertiliofoetus*: 5 mm. Rekonstruktionsmodell 50:1. Rücken, Bauch und Herzwulst mit dünnem, einschichtigem Epithel (die hellen Partien). Die Seitenpartien des Körpers, die Kiemenbogen und Extremitäten mit zweischichtigem Epithel sind dunkler gefärbt. Die hellen Flecken sind Lichtreflexe. An den Extremitätenspitzen sind die mehrschichtigen Placoden noch dunkler gefärbt sichtbar.

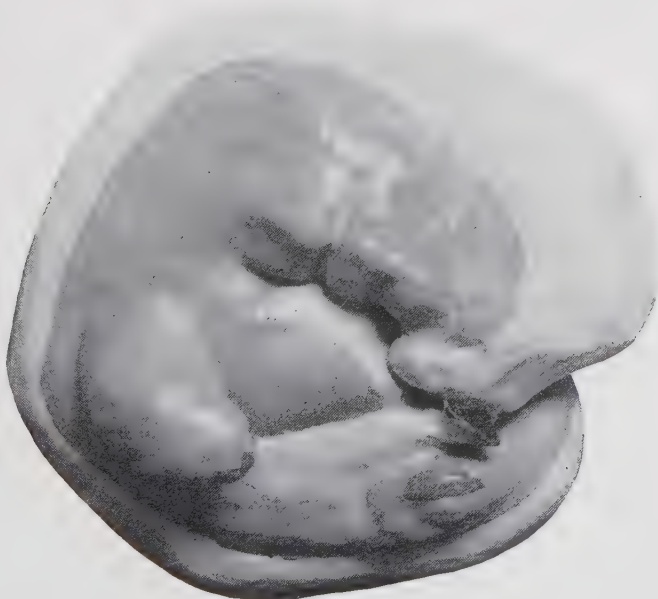


Abb. 2. Dasselbe Modell wie Abb. 1 von der anderen Seite.

Vespertilio 6,5 mm: Die Epidermis größtenteils zweischichtig; die Gebiete, welche das Vorderhirn und die Ventralseite des Bauches bedecken, bestehen jedoch aus einem einfachen Epithel. An erstgenanntem Orte ist das Epithel sehr ausgezogen und dünn wie auch die darunterliegenden Mesenchymzellen. Diese sind hier zahlreich und liegen dicht an die Epidermiszellen angeschlossen. Es wird daher, da die beiden Zellarten in die gleiche Richtung ausgezogen sind und dicht zusammenliegen, nicht immer leicht, dieselben voneinander zu unterscheiden.

Über den übrigen Teilen des zentralen Nervensystems ist jetzt ein zweischichtiges Epithel mit deutlicher Peridermlage entwickelt. Die Basalzellen sind niedrig-kubisch.

In der Herzgegend ist das Epithel jetzt zweischichtig von gewöhnlichem Aussehen. Geht man von hier aus caudalwärts, so wird das Epithel bald rechts, wo die Leberanlage in der Schnittserie aufzutreten beginnt, einfach, während dasselbe links noch zweischichtig ist. Je mehr die Leberanlage sich in der Schnittserie vergrößert, desto größer wird auch das Gebiet des einfachen Epithels rechts. Wo das Epithel in das Nabelstrangamnionepithel übergeht, wird es überall einfach mit niedrigen abgeplatteten Zellen. Über dem Genitalhöcker wird es wieder zweischichtig.

An den Seitenpartien des Körpers werden Gebiete angetroffen, in welchen man Zellen mit einer intermediären Lage zwischen Basal- und Peridermzellen beobachten kann. Ob es hier wirklich ein „Stratum intermedium“ gibt oder ob dies nur scheinbar durch Schrägschnitt der Epidermis hervorgerufen wird, kann nicht sicher entschieden werden. Auffallend ist es jedoch, wie oft Mitosen eine derartige intermediäre Lage einzunehmen scheinen.

Die Spitzplacoden der Extremitäten bestehen natürlich auch hier aus mehrschichtigem Epithel.

Vespertilio 6,6 mm: Die Konservierung nicht gut. Das Epidermisepithel ist innerhalb großer Gebiete weggefallen und in anderen Gebieten ist das Periderm schlecht erhalten.

Über den Gebieten, in welchen nur eine dünne Mesenchymschicht das Ektoderm von den vorderen Partien des Gehirns trennt, sind die Epithelzellen noch in einfacher Lage, ausgezogen und abgeplattet. In den übrigen Gebieten des Kopfes ist die Epidermis größtenteils zweischichtig. In der Augenbrauengegend sind Haaranlagen zu beobachten.

Die Peridermzellen sind auffallend groß. Mitosen habe ich bei diesem Embryo in der Epidermis nicht beobachtet. Wahrscheinlich hängen diese beiden Tatsachen mit der schlechten Konservierung zusammen. Über dem Rückenmark ist das Epithel zweischichtig, jedoch ausgezogen mit niedrigen Basalzellen. Kiemenbogenektoderm ziemlich hoch, wahrscheinlich mehrschichtig. Links über dem Herzen ist das Epithel niedrig, abgeplattet aber zweischichtig, ebenso rechts über den oberen Leberpartien. Caudalwärts über der vorderen Bauchwand wird das Epithel bald einfach und gleichzeitig abgeplattet. In den lateralen Bauchpartien dagegen ist es zwei- (bis mehr-) schichtig.

Vespertilio 7,6 mm: Konservierung nicht gut gelungen. Das Epithel innerhalb großer Gebiete defekt. Wegen der schlechten Konservierung ist auch die Färbung wenig befriedigend. Mitosen habe ich daher nicht beobachten können.

Über den vorderen Hirnpartien ist das Epidermisepithel einfach mit stark abgeplatteten Zellen. Auch die Mesenchymzellen sind stark ausgezogen und liegen dicht an dem Epithel gehäuft. Über den Seitenpartien des Kopfes ist das Epithel zweischichtig mit kubischen bis zylindrischen Basalzellen, deren Kerne in letztgenanntem Fall in den oberflächlicheren Partien der Zellen belegen sind. Die

Peridermzellen sind ausgezogen und platt. In der Augenbrauengegend und in den Seitenpartien des Gesichtes findet man mehrere Haaranlagen.

Das Epithel der seitlichen Brustpartien ist hoch mit zylindrischen Basalzellen; an der vorderen Brustwand niedriger mit kubischen Basalzellen. Die Brustdrüsen bilden zwei einfache, nichtverzweigte Einstülpungen. Über den oberen Leberpartien ist das Epithel sehr niedrig und abgeplattet aber zweischichtig. Die Kerne des Periderms liegen jedoch weit voneinander entfernt und darum macht das Epithel oft den Eindruck, als ob es einfach wäre. Bauchwärts wird das Epithel bald einfach und noch niedriger. Die Nabelgegend fehlt. In der unteren Bauchgegend wird das Epithel wieder zweischichtig mit kubischen Basalzellen und Peridermzellen von gewöhnlichem Aussehen.

Vespertilio 8,7 mm: Ein „Stratum intermedium“ wird in der Epidermis, die den Unterkiefer bedeckt und in der unteren Gesichtsgegend angetroffen. Mitosen werden noch in den Peridermzellen beobachtet und auch im Stratum intermedium kommen solche vor, doch sind die Mitosen in diesem Stadium weniger zahlreich wie im vorhergehenden.

Über dem Großhirn ist das Epithel noch stark abgeplattet und einschichtig. Das zwischen den Gebieten mit ein- und dreischichtigem Epithel liegende Gebiet, hat eine zweischichtige Epidermis von gewöhnlichem Aussehen. Auch der Hals hat ein derartiges Epithel. Der übrige Körper ist defekt und seine Epidermis verloren.

Vespertilio 9,5 mm: Epidermis am Rücken, an den Seitenteilen des Stammes und an den Extremitäten zweischichtig mit kubischen Basal- und abgeplatteten Peridermzellen. Mitosen kommen in beiden Zellagen vor und zeigen dieselben, daß die Zellen, die aus der basalen Lage stammen, teils gegen die Oberfläche, teils auch in der Richtung der Epidermis verschoben werden. In der Peridermschicht werden die neugebildeten Zellen dagegen der Oberfläche nach verschoben. Über dem Rückenmark wird das zweischichtige Epithel abgeplattet und trifft diese Abplattung sowohl Basal- wie Peridermzellen. An der Bauchdecke wird das Epithel immer mehr abgeplattet und besteht medial in der Nabelgegend aus einer einfachen, stark abgeplatteten Schicht, die dann auf den Nabelstrang übergeht. Der Genitalhöcker hat ein zweischichtiges Epithel. Über den Seitenpartien des Gesichtes ist es wahrscheinlich dreigeschichtet. Wo das Gehirn sich der Epidermis nähert, wird das Epithel desselben immer niedriger und besteht über dem Scheitel aus einer einfachen Lage dünner ausgezogener Zellen.

Vespertilio 12,5 mm: Das Aussehen des Scheitelepthels läßt sich nicht sicher beobachten, da diese Partie tangential angeschnitten ist. Möglich ist, daß es hier jedoch zweischichtig ist, wobei die Kerne der Peridermzellen in weiter Entfernung voneinander liegen. Vielleicht ist es auch nur einschichtig. Jedenfalls sind die Epithelzellen, wo sie nur durch eine dünne Mesenchymlage vom Gehirn geschieden sind, stark ausgezogen und abgeplattet. Über dem Kleinhirn ist das Epithel ebenfalls stark abgeplattet und einfach. Lateralwärts wird es zweischichtig. Über dem äußeren Ohr und von hier bis über die Augen ist es dreischichtig mit zylindrischen Basalzellen. Vom Ohr aus nach rückwärts wird das Epithel immer niedriger, zweischichtig mit kubischen Basalzellen und endlich einschichtig in der hinteren Mittellinie. Dieses einfache Epithel setzt sich an der obersten Halspartie fort, wird dann aber bald zweischichtig. Über den Seitenteilen und der Vorderfläche des Stammes ist es ebenfalls zweischichtig von wechselnder Dicke. Die Umschlagstelle zur Nabelschnur hat wahrscheinlich einfaches Epithel, was sich jedoch nicht sicher entscheiden läßt, da große Partien der Wand hier fehlen. Der Genitalhöcker und der Schwanz haben zweischichtiges Epithel.

Mitosen kommen in diesem Stadium nur äußerst spärlich vor. Ein wenig reichlicher sind sie in dem Epithel der Extremitäten.

Vespertilio 13,5 mm: Das Epithel des Scheitels ist überall zweischichtig. Im Gesicht drei- bis mehrschichtiges Epithel. Am Körper, an den Extremitäten und den Flughäuten überall zweischichtige Epidermis. Diese ist über der Wirbelsäulenanlage niedriger als lateralwärts davon. Das zweischichtige Epithel erstreckt sich auch auf den Teil der Nabelschnur, der dem Embryo am nächsten liegt. Eigentümlich ist die große Menge von Mitosen, die in diesem Stadium auftreten, besonders wenn man an das nächst vorhergehende Stadium denkt. Diese Mitosen sind über die ganze Epidermis verbreitet, treten jedoch nicht mehr im Periderm auf, sondern liegen alle innerhalb der zylindrischen oder kubischen Basalzellschicht. Einige finden sich jedoch im „Stratum intermedium“. Über die Lage der Mitosen kann nichts allgemein Gültiges gesagt werden.

In diesem Stadium treten zahlreiche Haaranlagen in wechselnden Entwicklungsstadien auf. Besonders innerhalb dieser sind die Mitosen zahlreich. Viele werden aber auch zwischen den Haaranlagen angetroffen. In diesen aber auch in den übrigen Epidermiszellen, findet sich ein hellbraunes Pigment in reichlicher Menge.

Vespertilio 14 mm: Dieses Entwicklungsstadium unterscheidet sich nicht wesentlich von dem vorherbeschriebenen. Jedoch scheint es mir, als seien die Mitosen der Epidermis zwischen den Haaranlagen spärlicher. Dies gilt auch vom Pigment. Innerhalb der Haaranlagen sind die Mitosen immer zahlreich.

Zusammenfassung.

Die frühesten Entwicklungsstadien der Epidermis der Wirbeltiere scheinen bis jetzt nur wenig beobachtet worden zu sein. Gewöhnlich findet man in den Hand- und Lehrbüchern der Embryologie die Angabe, daß die Epidermis in einem frühen Entwicklungsstadium von nur zwei Zellschichten gebildet wird [Hertwig⁶⁾, Broman²⁾, Keibel-Mall⁷⁾]. Es ist aber ohne weiteres deutlich, daß dies eine sekundäre Entwicklungsstufe darstellt, denn wie Unna⁹⁾ ¹⁰⁾ schon 1876 richtig hervorhebt, ist das Ektoderm ursprünglich einschichtig, was auch Bonnet¹⁾ und W. Krause⁸⁾ betonen. Die meisten Forscher haben ihr Interesse mehr den späteren Stadien zugewendet, was aus mehreren Gründen leicht zu verstehen ist. Teils sind die späteren Veränderungen mehr in die Augen fallend, teils sind Embryonen späterer Entwicklungsstufen leichter zu erhalten. Dazu kommt, daß der Übergang von dem einschichtigen zum zweischichtigen Epithel wohl als etwas Selbstverständliches und daher weniger Interessantes betrachtet wurde.

Nur von Brunn³⁾ äußert sich kurz über die hier geschilderten Verhältnisse (S. 28): „Was zunächst die Epidermis betrifft, so besteht dieselbe bei Embryonen aus dem 1. und aus der ersten Hälfte des 2. Monats aus stellenweise nur einer, stellenweise schon zwei Lagen von Zellen: einer überall vorhandenen Lage bald platter (namentlich am Rücken), bald kubischer oder kurzzyklindrischer und einer sie stellenweise bedeckenden Schicht äußerst abgeplatteter Elemente.“

Wie die oben beschriebenen Entwicklungsstadien zeigen, geht jedoch dieser Übergang nicht gleichzeitig auf der ganzen Körperoberfläche vonstatten, sondern es bleiben einige Gebiete in der Entwick-

lung zurück. Es fragt sich nun: Was ist die Ursache dieser Verschiedenheit?

Die Gebiete der Epidermis, die am längsten ein einschichtiges Epithel behalten, sind die folgenden: 1. das Epithel über der Anlage des zentralen Nervensystems; 2. über der Herzanlage und 3. über der vorderen Bauchwand. Diesen Stellen ist gemeinsam, daß das Epithel kräftig wachsende Organe bedeckt. Besonders kräftig wachsen ja die vorderen Partien des zentralen Nervensystems, das Herz und die Leber. Diese Organe drängen die Körperoberfläche stark hervor, was schon aus den allgemein gebräuchlichen Bezeichnungen „Herzwulst“ und „Leberwulst“ hervorgeht. Es liegt dann sehr nahe anzunehmen, daß hierin eben die Ursache des Zurückbleibens des Epithels an diesen Stellen zu suchen ist. Es ist klar, daß, wenn die unterliegenden Organe die Körperoberfläche stark hervorwölben ein großer Teil des Proliferationsvermögens dieses Epithels dazu verwendet werden muß, die Epitheloberfläche zu vergrößern. Die Folge davon ist, daß das Epithel mehr der Fläche als der Dicke nach wachsen muß. Sind nun die Anforderungen an die Oberflächenvergrößerung maximal, so bleibt nichts von dem Proliferationsvermögen des Epithels für einen Zuwachs an Dicke übrig.

Dies scheint eben bei den erwähnten Stellen der Fall zu sein. Das Epithel ist hier nicht nur einfach, sondern auch in der Fläche gestreckt und endothelartig abgeplattet. Diese Abplattung scheint länger anzuhalten als das Einschichtigbleiben des Epithels.

Die hier als wahrscheinlich hervorgehobene Ursache des Zurückbleibens des Epithels in der Entwicklung scheint jedoch nicht ganz zureichend oder für alle Fälle gültig zu sein. Das Epithel der vorderen Bauchwand kann nur in der Lebergegend von den unterliegenden Organen mechanisch so beeinflusst werden, daß dadurch ein Zurückbleiben des Epithels erklärlich wird. Man findet aber, daß dieses Epithel bald zweischichtig wird, und zwar, sobald die Leber nicht länger die vordere Bauchwand so stark hervorwölbt. In der Nabelgegend hingegen bleibt das Epithel viel länger einschichtig. Hier muß man meiner Meinung nach vielmehr an das relative Kleinerwerden des Hautnabels denken. Auch dieser Prozeß erfordert eine stärkere Oberflächenvergrößerung des Epithels, das hier einfach und ausgedehnt bleibt.

Man könnte ja auch in bezug auf das Epithel der Rückengegend an gleiche Ursachen denken, denn hier hat ja durch den Verschluß der Medullarrinne ein ähnlicher Prozeß stattgefunden. Indessen finde ich dies nur wenig wahrscheinlich und überhaupt nur für die caudalsten Abschnitte des Rückenmarkes annehmbar. Der Verschluß der Medullarrinne hat sich ja schon auf einer viel früheren Entwicklungsstufe vollzogen als sie der erste von mir beschriebene *Vespertilio*embryo darstellt.

Möglich ist jedoch immerhin, daß die Abplattung des Epithels über der Medullarrinne des ersten Embryos dadurch beeinflußt worden ist.

Ein besonderes Interesse scheinen mir die Mitosen der Epidermis zu verdienen. In dem ersten Stadium findet sich ja nur ein einfaches Epithel. Sobald sich aber eine Peridermlage ausgebildet hat, treffen wir in dieser eine sehr große Menge von Mitosen. Diese sind ebenso zahlreich wie die Mitosen der Basalzellschicht und sind so gelegen, daß wir annehmen müssen, daß die Peridermschicht ihren eigenen Zuwachs der Hauptsache nach selbst besorgt. Mitosen finden sich in der Peridermschicht bis zu dem 12,5 mm langen Stadium, wo sie aufhören scheinen.

Wenn man versucht, die Anzahl der Mitosen in den verschiedenen Stadien untereinander zu vergleichen, wird sich nach oberflächlicher Schätzung etwa folgendes ergeben. In den ersten Stadien sind die Mitosen zahlreich. Später werden sie relativ — vielleicht auch absolut — immer spärlicher, bis endlich im 12,5 mm langen Stadium ein relatives Minimum von Mitosen erreicht wird. In dem danach folgenden 13,5 mm langen Stadium ist die Anzahl der Mitosen unerhört angewachsen. Dies fällt mit der allgemeineren Entwicklung der Haaranlagen zusammen.

Jetzt entsteht die Frage nach der Bedeutung dieser großen Schwankungen in der Mitosenanzahl. Hier muß man zunächst die Möglichkeit in Betracht ziehen, die zuerst von Flemming⁴⁾ dargelegt worden ist, daß nämlich die Zellteilung nicht mit dem Tode des Tieres zum Stillstand kommt, sondern daß die schon vorhandenen Mitosen wenigstens die Kernteilung beenden, und nur das Neuauftreten von Mitosen sistiert wird. Die vorliegenden Präparate sind nicht von mir selbst konserviert worden und eine Einwirkung dieser Möglichkeit ist somit nicht ohne weiteres in Abrede zu stellen.

Flemmings diesbezügliche Untersuchungen betreffen aber niedrigstehende Vertebraten und die Gültigkeit seiner Entdeckung bei höherstehenden ist wiederholt angezweifelt worden. Wentscher¹¹⁾ ist, soweit mir bekannt, der einzige, der diese Verhältnisse an der normalen Epidermis geprüft hat. Er hat seine Versuche in drei Gruppen geteilt: A. Normale Epidermis; B. Hautränder von Ulcerationen; C. Transplantierte Hautläppchen. Er hat sein Material teils frisch und teils nach kurzem oder längerem Aufbewahren fixiert. Die Schnittdicke ist 2μ . Er gibt die Gesamtlänge der untersuchten Schnitte in jedem Falle an. Berechnet man aus diesen Zahlen, wieviel Epidermis er in Quadratmillimetern untersuchte, so ergibt sich für die Gruppe A. eine Gesamtoberfläche aller Fälle von 2,006 qmm; Gruppe B. 0,83 qmm und Gruppe C. 0,39 qmm. Es muß danach gesagt werden, daß das in seiner Publikation vorliegende Material allzu klein ist, um irgendwelche sichere

Schlußfolgerung zu gestatten. Weiter muß hervorgehoben werden, daß eine Schnittdicke von nur 2μ wenig zweckmäßig sein dürfte. Dadurch werden die Möglichkeiten, daß eine und dieselbe Mitose in mehreren Schnitten erscheint sehr zahlreich. Die größte Schnittdicke, bei der Mitosen sicher wahrgenommen werden können, ist auch die zweckmäßigste. Überhaupt scheint Wentscher an diese Möglichkeit nicht gedacht zu haben und die von ihm angegebene Anzahl der Mitosen in der normalen menschlichen Epidermis — im Durchschnitt 16 auf 100 mm Schnittlänge — ist sicherlich allzugroß (Schnittdicke 2μ). Hanseman⁵⁾ sagt: „In einem Kubikmillimeter Haut mögen sich etwa 10 bis 30 Mitosen finden.“ Es scheint jedoch nicht zweckmäßig hier Kubikmillimeter als Maß anzuwenden, vielmehr kann man in Quadratmillimetern die wirklichen Verhältnisse viel besser auszudrücken, um so mehr, als hauptsächlich nur die untersten zwei Schichten der Epidermis in Betracht kommen [Unna¹⁰⁾, Hanseman⁵⁾]. Überhaupt muß gesagt werden, daß wir diese interessanten Verhältnisse bei höheren Wirbeltieren noch nicht genügend kennen.

Die Möglichkeit, daß auch da in einigen Fällen die schon vorhandenen Mitosen sich weiterentwickeln, ist jedenfalls nicht auszuschließen.

Ich habe bei meinem Studium der Mitosen alle Stadien als unbrauchbar weggelassen, die gröbere Verunstaltungen zeigten, und da die Verschiebung der relativen Mitosenmengen nicht unregelmäßig sondern von Stadium zu Stadium in der gleichen Richtung variiert, bis endlich im 13,5 mm langen Stadium der starke Zuwachs der Mitosenanzahl stattfindet, müssen wir eine gewisse Gesetzmäßigkeit hierfür annehmen.

Der Epithelzuwachs ist bedingt durch die Vergrößerung der Körperoberfläche des Embryos und durch die zunehmende Dicke der Epidermis. Diese beiden Faktoren dürften kaum so großen Schwankungen unterworfen sein, wie die Anzahl der Mitosen. Überhaupt ist es fraglich, ob die Anzahl der Mitosen in diesem embryonalen Entwicklungsstadium groß genug ist, um der Flächenvergrößerung zu entsprechen. Im entwickelten Stadium ist dies sicher nicht der Fall und wie ich in einem folgenden Aufsatz zeigen werde, findet man da auch unzweideutige Zeichen einer direkten Kern- und Zellteilung. Wahrscheinlich ist, daß auch im Embryonalstadium eine derartige amitotische Zellvermehrung in gewisser Ausdehnung vorkommt und daß die Anzahl mitotischer und amitotischer Teilungen in den verschiedenen Stadien wechselt.

Literatur.

- ¹⁾ Bonnet, R., Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. Berlin. 1912. —
²⁾ Broman, I., Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden. 1911. — ³⁾ v. Brunn, A., Handbuch der Anatomie des Menschen, herausgegeben

von v. Bardeleben. 5. Liefer. Jena. 1897. — ⁴) Flemming, W., Über das Verhalten des Kerns bei der Zellteilung und über die Bedeutung mehrkerniger Zellen. Virchows Archiv **37**. 1879. — ⁵) Hanse mann, Über Zellteilung in der menschlichen Epidermis. Festschrift für Rudolf Virchow. Berlin. 1891. ⁶) Hertwig, O., Elemente der Entwicklungslehre. Jena 1910. — ⁷) Keibel-Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig. 1910. — ⁸) Krause, W., Die Entwicklung der Haut und ihrer Nebenorgane. Hertwigs Handbuch der Entwicklungslehre. — ⁹) Unna, P. G., Beiträge zur Histologie und Entwicklungsgeschichte der menschlichen Oberhaut und ihrer Anhangsgebilde. Arch. f. mikr. Anat. **12**. 1876. — ¹⁰) Derselbe, Handbuch der Hautkrankheiten, Ziemsson's Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Leipzig. 1883. — ¹¹) Went-scher, J., Verhalten der menschlichen Epidermismitosen in exstirpierten Hautstücken. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **34**, 410. 1903.

Zur Mesothoriumbehandlung der Hyperkeratosen bei Röntgenhänden.

Von
L. Halberstädter.

(Aus der Bestrahlungsabteilung des Universitätsinstituts f. Krebsforschung, Berlin.)

Zu den schwierigsten Aufgaben der dermatologischen Therapie gehört die Behandlung der durch Röntgenstrahlen erzeugten Schädigungen der Haut, unter denen wiederum die als Berufskrankheit bei Röntgenologen auftretenden mannigfachen Hautveränderungen, die unter dem nicht ganz zutreffenden Namen „chronische Röntgendermatitis“ zusammengefaßt werden, eine Sonderstellung einnehmen. Lange nach Beginn der radiologischen Tätigkeit einsetzend, häufig erst, nachdem dieselbe bereits wieder aufgegeben ist, treten, zunächst unscheinbar und harmlos, aber stetig und durch nichts aufhaltbar sich verstärkend, die Folgen der oft wiederholten, einer qualitativen und quantitativen Bestimmung nicht zugänglichen Bestrahlungen hauptsächlich an den Händen der Röntgenologen auf. Entzündliche Erscheinungen, Störungen des Verhornungsprozesses, Verdickungen der Oberhaut, Aufhebung der Schweiß- und Talgdrüsenfunktion, Verödung der Haarpapillen, trophische Störungen an den Fingernägeln, Pigmentverschiebungen, atrophische Vorgänge, Gefäßektasien beherrschen das Krankheitsbild, das sich in jahrelanger Entwicklung langsam ausbildet, und das je nach dem Grade des Hervortretens der einen oder der anderen Gruppe der genannten Veränderungen klinisch verschiedene Bilder geben kann. Eine besondere Bedeutung kommt umschriebenen warzenartigen, stärker hervortretenden Hyperkeratosen zu, die nach Abtragung immer wieder neu entstehen und die eine große Ähnlichkeit mit den allerdings meist weniger harten und festhaftenden *Verrucae seniles* haben. Besonders an den Stellen dieser *circumscripten* Hyperkeratosen kommt es ebenso wie bei den *Verrucae seniles* zu atypischen Epithelwucherungen und Bildung von *Cancroiden*; und hierin liegt hauptsächlich, neben der kosmetischen und funktionellen Störung, die außerordentliche Schwere und die große Bedeutung der Erkrankung. Es gibt nur eine Hautkrankheit, welche weitgehende Ähnlichkeit, ja Übereinstimmung mit der chronischen Röntgendermatitis, der „Röntgenhaut“ zeigt, das ist das *Xeroderma pigmentosum*. Die auslösende

Ursache für die Entstehung dieser Hautkrankheit ist in den chemisch wirksamen Lichtstrahlen zu suchen. Während aber das Xeroderma pigmentosum nur bei sehr wenigen, besonders disponierten Individuen auftritt, scheint für die Ausbildung der genannten Röntgenveränderungen irgendeine besondere individuelle Empfänglichkeit der Reaktionsfähigkeit nicht vorzuliegen.

Es ist klar, daß bald nach Bekanntwerden der ersten Fälle eine genaue wissenschaftliche Erforschung dieser für die Röntgenologen so hochbedeutsamen Berufskrankheit einsetzte, um das Wesen der Affektion zu klären und, wenn möglich, Mittel und Wege zu einer rationalen Therapie zu finden.

Neben Kienböck (Wiener med. Presse 1901, Nr. 19ff.) u. a. hat sich in erster Reihe Unna sowohl um die Histopathologie durch grundlegende Untersuchungen als auch um die Therapie durch ein wohl-durchdachtes, theoretisch und praktisch gut ausgearbeitetes System in hervorragendem Maße verdient gemacht. Es gelingt mit Hilfe der von Unna angegebenen Behandlung und Hautpflege wenigstens, Beschwerden zu lindern und den Zustand der Haut erträglich zu gestalten, sowie durch Vermeidung der von ihm als schädlich erkannten Einflüsse von außen kommende Reizungen zu verhindern.

Ein Gegenstand großer Sorge blieben für den Träger leider noch die circumscripten Hyperkeratosen, da besonders an diesen Stellen mit der Möglichkeit einer malignen Neubildung gerechnet werden mußte. Die konservativen Methoden — Wasserstoffsuperoxyd, Kohlen-säureschnee, Hochfrequenz — versagten meist, die Exstirpation war wegen der fast immer atrophischen, an sich schon sehr gespannten und zu engen Haut häufig unmöglich. Die schon erwähnte große Ähnlichkeit der circumscripten Hyperkeratosen mit den Verrucae seniles und ihre Übereinstimmung in bezug auf die Eigenschaft als präcanceröse Gebilde ließen wohl den Gedanken berechtigt erscheinen, die Anwendung von Röntgen- und Radiumstrahlen, die sich bei der Behandlung der Verrucae seniles außerordentlich gut bewährt hatten, bei der Röntgenhaut zu versuchen, was auch in Einzelfällen geschehen ist (Wetterer, Handbuch der Röntgen- und Radiumtherapie). Es erschien aber sicher den meisten Röntgenologen paradox, auf ein so hochgradig verändertes und geschädigtes Gewebe, wie es die „Röntgenhaut“ ist, diejenigen Strahlen zu Heilzwecken einwirken zu lassen, welche die primäre Ursache der Schädigung darstellen. Es gehörte Holzknechts große Erfahrung dazu, dieses Wagnis gestützt auf eine absolut sichere Beherrschung der Technik in größerem Umfange zu unternehmen und eine entsprechende Methodik auszubilden. Holzknecht ging von der Ansicht aus (Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 1172), daß nur die diffuse, vollkommen gleichmäßige, teils hyperplastische,

teils atrophische Hautveränderung eine direkte Wirkung der Röntgenstrahlen sei und daß die erst nach Jahren im Gegensatz zur veranlassenden Belichtung *circumscript* auftretenden Keratosen mit den Röntgenstrahlen ursächlich nichts mehr zu tun hätten, so daß auch kein Anlaß bestünde, ihre therapeutische Anwendung zu vermeiden. Der praktische Erfolg, den er in einer Reihe von Fällen erzielte, hat Holzknecht recht gegeben.

Ich habe nach den Angaben von Holzknecht eine Reihe von Bestrahlungen an Röntgenkeratosen vorgenommen und im Anschluß daran auch in einigen Fällen von Spätulcerationen einen Versuch mit derartigen Bestrahlungen gemacht. Behandelt wurden 5 Fälle von chronischer Röntgendermatitis an den Händen von Röntgenologen, sowie 2 Fälle von ähnlich aussehenden chronischen Veränderungen, die im Anschluß an oft wiederholte Serien therapeutischer Bestrahlungen bei Psoriasispatienten entstanden waren. In dreien dieser Fälle, nämlich bei zwei Röntgenologen und einem Patienten waren an früher excidierten Stellen carcinomatöse Umwandlungen histologisch festgestellt worden. Bei den Röntgenologen handelte es sich in dem ältesten Falle um einen Arzt, der seit dem Jahre 1896/97 ohne Handschuhe mit Röntgenstrahlen gearbeitet hatte und bei dem die ersten, zunächst geringfügigen Hautveränderungen sich im Jahre 1900 bemerkbar machten, um dann allmählich in den nächsten Jahren zuzunehmen, trotzdem seit 1905 eine direkte Berührung mit Röntgenstrahlen nicht stattgefunden hatte. Drei von den behandelten Röntgenologen sind Orthopäden, die sich sehr viel mit der Gipstechnik befaßten, so daß die Ansicht von Gocht (Röntgenlehre), der den feinen Gipskristallen eine gewisse Rolle beim Zustandekommen der chronischen Entzündungsvorgänge der Röntgenhände zuschreibt, zutreffend erscheint. In allen diesen 7 Fällen waren nur die oben geschilderten *circumscripten* Hyperkeratosen das Objekt der Behandlung.

In drei weiteren Fällen wurden Spätulcerationen behandelt, die sich in einer sklerosierten, z. T. scheckig pigmentierten und von Gefäßektasien durchzogenen Haut gebildet hatten. In einem dieser Fälle handelte es sich um ein etwa handtellergroßes, schmerzhaftes Ulcus, mit derben, erhabenen Rändern, das in der Unterbauchgegend sich bei einem Patienten gebildet hatte, bei dem vor 8 Jahren eine Reihe von diagnostischen Röntgenaufnahmen des Beckens gemacht worden waren. In den beiden anderen Fällen waren kleinere Ulcerationen nach wiederholt vorgenommenen therapeutischen Carcinombestrahlungen aufgetreten. In diesen 3 letzteren Fällen handelt es sich natürlich um Prozesse, die von der oben erwähnten chronischen Röntgendermatitis völlig zu trennen sind.

Da zunächst nur die *circumscripten* warzigen Veränderungen, deren Umfang ein verhältnismäßig kleiner ist, in Angriff genommen

wurden, ist die Anwendung kleiner Radiumträger bevorzugt worden, um so mehr, als eine eventuelle Schädigung dann auf einen kleinen Fleck beschränkt geblieben wäre und nicht die Ausdehnung angenommen hätte, wie dies möglicherweise bei diffuser Röntgenbestrahlung größerer Partien der Fall sein könnte. Außerdem hatten wir bei einer großen Reihe von *Verrucae seniles* damit sehr günstige Resultate erzielt. Um mit der Dosierung besonders vorsichtig zu sein, wurden sämtliche Bestrahlungen mit einem Mesothoriumsträger vorgenommen, über dessen Wirkung wir durch mehrjährige Erfahrung genau unterrichtet waren. Der Träger enthielt ein Mesothoriumpräparat äquivalent 10 mg Radiumbromid, welches auf ein quadratisches Kupferblech von 2×2 cm Fläche und 0,07 mm Wandstärke verteilt und nach der anderen Seite durch ein Silberblech von 0,5 mm Dicke geschützt ist. Die Verteilung des Mesothoriums war eine genügend gleichmäßige, wie auf photographischem Wege nachgewiesen werden konnte. (Über die Methode vgl. Halberstaedter, dieses Archiv 1914, S. 675.) Für unsere vorliegenden Zwecke erfolgten die Bestrahlungen durch die Kupferseite, ohne weitere Metallfilter oder durch 0,1, 0,2 und 0,3 mm Aluminium. Bei jeder Anwendung wurde eine drei- bis vierfache Lage Papier sowie eine doppelte Lage Kautschukpapier zwischen Platte und Haut gebracht (Sekundärstrahlenfilter).

Was die biologische Wirkung auf die normale Haut betrifft, so war dieselbe in mehreren Versuchen auf der Haut des eigenen Unterarmes genau festgestellt worden. Bei einer Applikation von 5 Minuten trat etwa 4 Wochen nach einem kaum wahrnehmbaren, vorübergehenden Erythem eine leichte Pigmentierung ein, die in den nächsten Wochen allmählich abblaßte. Bei einer Applikation von einer Viertelstunde trat am nächsten Tage eine sehr geringe, zarte Rötung auf, die nach 16 Tagen stärker wurde, unter etwas ausgesprochenerer Rötung an den Follikeln. Nach 4 Wochen war das Erythem deutlich; danach trat Übergang in Pigmentierung und stärkere Abschuppung auf. Bei einer Applikation von einer halben Stunde trat bereits nach 8 Stunden eine deutlich wahrnehmbare Rötung auf, die sich in mäßigem Grade auch in den nächsten Tagen hielt. Nach etwa 4 Wochen war die Rötung stärker, die Stelle leicht geschwollen, mit Bildung zunächst kleinerer, dann größerer blasiger Abhebungen der obersten Hautschicht, unter denen eine sich rasch überhäutende, später pigmentierte Stelle zurückblieb. Bei einer Applikation von einer halben Stunde wurde die Art der Reaktion durch Zusatz von 0,1 Al kaum, durch 0,2 Al nur wenig geändert. Bei Anwendung von 0,3 Al kam es nur zu Erythemen mit nachfolgender, mäßiger Pigmentierung.

Bei der Behandlung der *Verrucae seniles* wurde die Bestrahlung durch die Kupferseite meist ohne Aluminiumfilter vorgenommen.

Bestrahlungen von 30 Minuten führten bei sehr oberflächlichen Prozessen meist nach einmaliger Anwendung zum Ziel. Bei tieferen Veränderungen wurden die Stellen 45–60 Minuten bestrahlt. Nach Bestrahlung von 45 Minuten trat Borkenbildung auf, unter der sich nach einigen Wochen eine zarte, normale Haut bildete. Nach Applikation von 60 Minuten war eine länger anhaltende Erosion mit dem typischen Radiumschorff festzustellen, die aber auch stets mit einer zarten Narbe ausheilte.

Nach diesen Erfahrungen konnte angenommen werden, daß die Bestrahlungen ohne Aluminiumfilter von 30 Minuten Dauer eine schwerere Schädigung auch bei der Anwendung auf der durch Röntgenstrahlen chronisch veränderten Haut nicht verursachen würden. Andererseits konnte bei diesen Dosen eine Wirkung auf die Hyperkeratose erwartet werden. Diese Vermutungen bestätigten sich. Eine unerwartet starke Reaktion trat nur in einem Falle ein, wo bei Anwendung eines Aluminiumfilters von 0.2 mm und zweimaliger Belichtung von je 30 Minuten eine äußerst schmerzhaft, außerordentlich hartnäckige Ulceration eintrat, die erst nach vielen Wochen allmählich durch eine zarte Narbe ersetzt wurde. Abgesehen von dieser außergewöhnlich starken Reaktion hielten sich die Reaktionserscheinungen ungefähr in den Grenzen, wie wir sie auch sonst zu sehen gewöhnt waren, wenn auch zweifellos die entzündlichen Erscheinungen durchschnittlich mit größerer Intensität auftraten und länger anhielten. Es ist demnach doch eine erhöhte Empfindlichkeit dieser Röntgenhaut anzunehmen und bei der Behandlung derselben diesem Umstande weitgehend Rechnung zu tragen.

Der Erfolg der Behandlungen war ein guter, d. h. es kam in den meisten Fällen zur Abheilung der Hyperkeratosen, in derselben Weise, wie wir dies bei den Verrucae seniles zu sehen gewohnt sind. Einige der Efflorescenzen konnten nicht so prompt nach einmaliger Bestrahlung zur Abheilung gebracht werden, so daß eine ein- oder mehrmalige Wiederholung notwendig wurde. Die Behandlung ist außerordentlich bequem und rasch ohne Störung durchzuführen. Bei den drei behandelten Ulcerationen war in zwei Fällen keine Änderung durch die Mesothoriumbehandlung erzielt worden. In einem Falle, nämlich bei dem durch die Röntgenaufnahmen hervorgerufenen Ulcus trat nach der Mesothoriumbehandlung des derben Randes eine auffallend rasche Abflachung und Überhäutung der bis dahin sehr torpiden Ulceration ein. In diesem Falle wurde der Rand an jeder Stelle 20 Minuten mit der Mesothoriumplatte durch die Silberseite bestrahlt angewandt, wie in den vorhergehenden Fällen.

Die Mesothoriumbehandlung der Verrucae bei Röntgenhänden ist bequem und erfolgreich.

Bei der Dosierung ist zu berücksichtigen, daß die Reaktionen der Röntgenhaut kräftiger ausfallen als die der normalen Haut.

Beiträge zur Frage der „Botryomykose“.

Von

Priv.-Doz. Dr. phil. et med. **Johann Hammerschmidt**
und Dr. med. **Bruno Ludovici.**

(Aus dem hygienischen Institut der Universität Graz [Vorstand: Hofrat Prof. Dr. Prausnitz] und der Heilanstalt Eggenberg-Graz [Abteilungsvorstand: Ob.-St.-Arzt Dr. Pollak].)

Die Frage der merkwürdigen, gewöhnlich als Botryomykose bezeichneten Granulationsgeschwulst ist trotz zahlreicher Arbeiten bisher weder ätiologisch noch klinisch geklärt. Die Arbeiten von Bennecke und Küttner schienen Licht in das dunkle Kapitel zu bringen, doch haben die letzten Befunde von Schridde und Konjetzny neue Gesichtspunkte gebracht, welche die Sache wieder weniger klar erscheinen lassen. Es ist daher berechtigt, zu dieser Frage neues Material zusammenzutragen, um so mehr als die Krankheit keine so seltene, dafür aber meist verkannte ist. Bezüglich der wechselvollen Geschichte der Botryomykose verweisen wir auf die Arbeit von Frédéric, müssen aber doch mit wenigen Schlagworten die wichtigsten Momente hervorheben. Die ersten Nachrichten stammen von Poncet und Dor 1897, welche die von ihnen beschriebene „Botryomycose humaine“ in ätiologischen Zusammenhang mit der schon länger bekannten Botryomykose der Tiere brachten. Sie begründeten diesen Zusammenhang durch bakteriologische Befunde, die sich jedoch später als irrtümlich erwiesen. Dagegen wurde von fast allen Autoren aus der Geschwulst ein Kokkus herausgezüchtet, der vollkommen den Typus des Staphylococcus aureus ergab, von dem er sich nur durch geringe kulturelle Differenzen unterschied.

Eine Berechtigung, diesen so gefundenen Staphylokokkus als eigene Art aufzustellen, bestand nicht, ebensowenig konnte ein sicherer Beweis für den ätiologischen Zusammenhang zwischen diesem Organismus und der Krankheit erbracht werden, dennoch wurde er fast übereinstimmend als Erreger angesehen, da es zweimal gelungen sein soll, mit einem derartigen Stamme bei Tieren ähnliche Tumoren zu erzeugen (Guinard bei einer Eselin, Galli-Valerio bei einem Hasen). Dann kamen die eingehenden Untersuchungen von Frédéric, Küttner und Bennecke, die zwar die Ätiologie ebenfalls nicht aufklären konnten,

jedoch durch genaue histologische Befunde das Krankheitsbild scharf präzisierten, jeden Zusammenhang mit der tierischen Botryomykose ablehnten und daher diesen irreführenden Namen durch „Granuloma pediculatum benignum“ (Frédéric) beziehungsweise „Granuloma teleangiectaticum“ ersetzten. Nach den Befunden von Bennecke gehören diese teleangiectatischen Granulome weder zu den bösartigen, noch zu den gutartigen Geschwülsten, sondern sind als „Granulationsgeschwülste bisher unbekannter Ätiologie anzusehen, die sich von anderen Granulationsgeschwülsten durch ihren, auf der Gegenwart zahlreicher erweiterter Capillaren beruhenden besonderen histologischen Bau und ihre klinischen Eigentümlichkeiten auszeichnen“.

So standen die Kenntnisse dieser Erkrankung, als Schridde 1912 in einem von ihm untersuchten Falle von Granuloma teleangiectaticum mikroskopische Befunde erhob, die er als Invasion bisher unbekannter Protozoen deutete. Im gleichen Jahre kam Konjetzny durch die Untersuchung seiner Fälle zu der Anschauung, daß wir in diesen Geschwülsten eigentümliche proliferierende Angiome zu sehen haben. Übrigens hat schon vorher Martens eine der letztgenannten ähnliche Anschauung geäußert, auf Grund eines als „Botryomykose“ diagnostizierten Falles, der sich jedoch später als Angiosarkom erwies.

Wir konnten an einem nicht sehr großen Krankenmaterial in kurzer Zeit drei einschlägige Fälle untersuchen, über die wir nachstehend berichten wollen.

1. Fall. A. K. war seit 1916 landwirtschaftlich beschäftigt. Ein seiner Pflege anvertrauter Ochse hatte an der Wamme eine etwa hühnereigroße Geschwulst. Pat. wurde im Sommer 1916 von einer Fliege, die angeblich auf der Geschwulst des Ochsens gegessen hatte, gestochen. Einen Tag später entstand an der betroffenen Stelle (linker Oberarm) eine Rötung, aus der sich im Verlaufe von drei Monaten eine haselnußgroße Efflorescenz bildete. Aus dieser entleerte sich dünnflüssiges Sekret, bei unvorsichtiger Berührung Blut. 1918 wurde die Geschwulst von einem Arzte mit der Schere gekappt. Nach 14 Tagen war die Operationswunde verheilt. 4 Tage später begann die Geschwulstbildung von neuem und hatte in 3 Monaten wieder Haselnußgröße erreicht. 27. III. 1919 Spitalsaufnahme. Befund: Am linken Oberarm über dem unteren Drittel des M. deltoideus befindet sich eine haselnußgroße, weichelastische, rötlichbraune, pilzartig prominente, an der Oberfläche erodierte Geschwulst. Sie sitzt der Haut breit auf, ist auf der Unterlage leicht verschieblich und bietet keine Entzündungserscheinungen. Es besteht keine Schmerzhaftigkeit. 27. III. 1919. Excision mit ovalärem Hautschnitt, der einen Teil der umgebenden gesunden Haut umfaßt unter Lokalanästhesie, Naht, Verband. Nach 4 Tagen Heilung per primam. Bisher kein Rezidiv.

2. Fall. R. J. Pat. lebt in der Stadt und kommt mit Tieren in keinerlei Berührung. Vor 14 Tagen entstand angeblich beim Brotessen am linken Mundwinkel eine kleine Bißverletzung (Quetschung), die sich im Verlaufe von 8 Tagen zu einer erbsengroßen Geschwulst ausbildete. Sie war schmerzlos, blutete aber leicht. Befund: Am linken Mundwinkel am Übergange in das Lippenrot (Mundschleimhaut) findet sich eine erbsengroße Geschwulst, kugelig rund mit erodierter Oberfläche. Sie ist mit brauner Kruste bedeckt, von elastisch derber Konsistenz,

der Haut mit einem kurzen dünnen Stiele aufsitzend. Der Stiel ist epithelbedeckt. Die Ansatzstelle zeigt keine Entzündungserscheinungen. Die Mandibulardrüsen beiderseits sind bohnen groß, weich, schmerzlos. 15. VII. 1919 Excision mit Ovalärschnitt unter Lokalanästhesie unter Mitnahme gesunder Umgebung. Naht, Verband. Nach 4 Tagen Entfernung der Nähte. Verheilung per primam. Bisher kein Rezidiv.

3. Fall. E. K. Pat. hatte vor 3 Monaten mit Ziegen zu tun. Ungefähr zu dieser Zeit entstand in der rechten Leistenbeuge eine Geschwulst; erst linsengroß, nach Art einer Blutblase; sie wurde dann mehr einer Warze ähnlich und erreichte die Größe einer Nuß. Im Ruhezustand entleerte sie eine wasserhelle Flüssigkeit und blutete bei geringer Berührung stark und andauernd. Vor einem Monat versuchte Pat. die Geschwulst durch Abbinden zu entfernen, es löste sich aber nur ein Teil in Form eines Kugelsegmentes ab. Befund: In der rechten Leistenbeuge, etwa in der Mitte des Poupartschen Bandes, befindet sich eine haselnußgroße erhabene Geschwulst von blauroter Farbe, derbelastischer Konsistenz. Die Oberfläche ist glatt, scharfrandig von Epithel umsäumt, welches den breiten Fuß der Geschwulst maischettenartig umfaßt. Die Geschwulst ist weder spontan, noch auf Druck schmerzhaft, blutet bei Abnahme des Verbandes intensiv. In ihrer Umgebung finden sich keine Entzündungserscheinungen. 15. I. 1920 Excision unter Lokalanästhesie, Naht, Verband. Nach 4 Tagen Heilung per primam.

Von den drei Erkrankten hat der erste durch eigene Beobachtung spontan die Krankheit mit einer tierischen Erkrankung in Verbindung gebracht. Beim zweiten wird jeder solche Konnex mit Sicherheit ausgeschlossen, dagegen der Beginn der Erkrankung mit einem Trauma in Zusammenhang gebracht. In anamnestischer und klinischer Beziehung ist jedenfalls der unter 3. angeführte Fall der interessanteste, da ihm einerseits das traumatische Moment fehlt, obwohl gerade mit Rücksicht auf die Stelle der Geschwulst (in inguine!) ein solches dem sehr intelligenten Pat. zum Bewußtsein gekommen sein müßte, vor allem aber deswegen, weil der Sitz dieser Geschwülste nach allen Autoren an unbedeckten Körperstellen zu finden ist, während in diesem Falle gerade die stets bedeckte und auch sonst vor Traumen gut geschützte Hautpartie oberhalb des Poupartschen Bandes den Tumor trug.

Diese drei auf operativem Wege erhaltenen Geschwülste wurden nach den gebräuchlichen Methoden histologisch untersucht. Dabei entsprach das von Fall 2 herstammende Präparat am meisten den zahlreich in der Literatur vorhandenen Beschreibungen und soll daher zuerst behandelt werden.

Fall 2. Der Durchschnitt durch die unregelmäßig gestaltete erbsengroße, mittels eines Stieles mit der Haut zusammenhängende Geschwulst ergibt ungezwungen eine Einteilung in drei Regionen, wie sie bereits Bennecke bei seinen Fällen gefunden hat: a) die eigentliche der Haut aufsitzende Geschwulst, b) ein sehr schmaler Stiel, c) ein in der Cutis der Haut selbst liegender, zur Geschwulst in Beziehung stehender Anteil. Der letztgenannte Abschnitt, der „Fuß“ Benneckes, zeigt, ohne regelmäßige Begrenzung gegenüber der normalen Haut aufzuweisen, nur strichweise Zellanhäufungen zwischen größeren Bindegewebsbündeln, meist entlang der Gefäße. Diese Infiltrate bestehen teilweise aus leukocyären Elementen, teilweise aus gewucherten spindelförmigen Bindegewebszellen. Eine irgendwie besondere Beteiligung von Plasmazellen ist in diesem Falle nicht zu konstatieren. Im Stiele beherrschen die gewucherten Bindegewebszellen das Bild, die hier der Länge nach parallel ausgerichtet in der ganzen Breite den Stiel passieren. Leukocyäre Elemente treten hier stark in den Hintergrund.

Im Bereiche dieses Stieles zeigt das Epithellager eine außerordentliche Verbreiterung, so daß breite Epithelpolster in die Tiefe führen und stellenweise die Einsenkung über dem Stiel völlig überbrücken. Diese Verdickung betrifft ziemlich gleichmäßig alle Epidermisschichten. Die Epithelverdickung setzt sich, wie gleich vorweggenommen werden soll, noch eine Strecke weit auf die eigentliche Geschwulst fort, um sich allmählich zu verdünnen, bis sie sich auf der Kuppe des Tumors (an der Erosionsstelle) ganz verliert. Der eigentliche Tumor zeigt besonders in den tiefen Partien dort, wo der Stiel eintritt, ein scheinbar ganz regelloses Kerngewimmel, das zunächst den Eindruck einer sarkomatösen Bildung macht; bei näherem Zusehen erkennt man die Zusammensetzung zum überwiegenden Teil aus gewucherten Bindegewebszellen, zwischen denen hier spärliche Leukocyten eingestreut sind. In dieser Masse von spindelförmigen blassen Kernen finden sich kleine Lumina, die von einer einzelligen Lage spindelförmiger Zellen ausgekleidet und deutlich als quer- und längsgetroffene Gefäßchen zu erkennen sind. Immerhin ist ihre Zahl in den tieferen Partien im Verhältnisse zur Masse des Tumors keine besonders auffallende. Je mehr wir nun aus der Tiefe gegen die Oberfläche vorschreiten, desto mehr nehmen die gewucherten Bindegewebszellen an Zahl ab, desto mehr nehmen leukocytäre Elemente (fast durchwegs polynucleäre Leukocyten) zu und desto häufiger und weiter werden die geschilderten Gefäßchen. Diese Veränderungen gehen gegen die Oberfläche hin so gleichmäßig vor sich, daß sich eine weitere Beschreibung erübrigt. Wir finden schließlich unterhalb der Kuppe des Tumors ein ganz eigenartiges Gewebe, ausgezeichnet durch zahlreiche weitere und engere mit regelrechter einfacher Endothelschicht ausgekleidete Kanäle, die schon der Inhalt stellenweise unzweifelhaft als Blutgefäße erkennen läßt; dazwischen liegen Balken eines noch immer relativ zellreichen Gewebes, das aus gewucherten Bindegewebszellen besteht, das aber im Gegensatz zu dem in der Tiefe mit zahlreichen polynucleären Leukocyten durchsetzt ist. Oben auf der Kuppe ist der Tumor von Epithel entblößt und hier liegt ihm eine Kappe auf, die aus Leukocyten, Fibrin, roten Blutkörperchen und massenhaft zerfallenen Zellkernen zusammengesetzt ist und durch die zahlreichen Blutungen scheinbar immer um neue Schichten zunimmt, bis diese Kruste wieder einmal abgestoßen wird. Wie die van-Gieson-Färbung ergibt, fehlt in der obersten Partie dieses Gewebes, das zweifellos als Granulationsgewebe anzusprechen ist, fertiges Bindegewebe fast völlig und zeigt sich erst in gewisser Tiefe spärlich und vereinzelt, um weiterhin gegen die tieferen Partien an Menge zuzunehmen; im Stiel finden sich schon dicke Bündel, die in das Bindegewebe der gesunden Cutis übergehen. Der Verhältnisse des Epithels wurde bereits gedacht.

Die beiden anderen Fälle 1 und 3 unterschieden sich bereits makroskopisch, noch mehr aber mikroskopisch von dem unter 2. beschriebenen dadurch, daß ein eigentlicher Stiel fehlte, die Geschwulst mit breiter Basis gesunder Haut aufsaß.

Was nun die näheren Verhältnisse bei Fall 1 betrifft, so finden wir die Basis der Geschwulst einerseits nach außen hin gekennzeichnet durch die mächtige Verdickung des Epithellagers, besonders dessen Hornschicht, das mit breiten Pfeilern in die Tiefe der Cutis ragt, die Papillen zu langen Zapfen ausziehend, andererseits im Innern durch ausgedehnte Infiltration der Spalten zwischen den größeren Bindegewebsbündeln, vorwiegend entlang dem Verlaufe der Gefäße, wobei Plasmazellen die Hauptmasse dieser Infiltrate ausmachen. Die Epidermis, die alle Anzeichen der Acanthose an den Stellen, wo sich das Infiltrat dem Stratum germinativum nähert, in ausgeprägteste Form zur Schau trägt, wird in den Zwischenzellräumen von einzelnen Leukocyten als Weg benützt. Innerhalb dieser

so gegebenen Grenzlinien liegt nun die Masse des Tumors, die, wenn sie auch aus denselben Elementen wie bei 2. aufgebaut ist, doch ein gleichmäßigeres Gepräge trägt, vor allem die geschilderten Differenzen zwischen Oberfläche und Tiefe vermissen läßt. Auch hier wird die Hauptmasse aus gewucherten Bindegewebszellen gebildet, die aber bereits mehr die Anordnung fertigen Gewebes zeigen, vielfach zu Bündeln zusammentreten und zwischen sich fertige Bindegewebsfibrillen in größerer Menge aufweisen. Die leukocyitären Elemente treten hier ganz zurück, die immerhin zahlreichen Gefäßchen haben ein mehr entwickelteres Aussehen, da man um die einfache Endothellage herum meist noch einen bindegewebigen Mantel wahrnehmen kann. Nur in der obersten Schicht stoßen wir auf Verhältnisse, die an die bei 2. geschilderten erinnern, nämlich: Vorhandensein reichlicher polynucleärer Leukocyten, Zurücktreten der Bindegewebszellen, zahlreiche Gefäße mit einfacher Endothelaukleidung, die hier stellenweise strotzend mit Blutkörperchen gefüllt sind. Auch hier treffen wir zu oberst auf der Kuppe eine Erosion, die eine Kruste aus Leukocyten, Fibrin und Kerntrümmern trägt.

Ein noch vorgeschrittenes Stadium, wenn dieser Ausdruck hier gestattet ist, zeigt das Präparat von Fall 3, bei dem der Tumor ebenfalls mit breiter Fläche auf der Haut aufsitzt. Auch hier finden wir an der Basis dichte Infiltrate, vorwiegend aus Plasmazellen zusammengesetzt. Das Geschwulstgewebe selbst ist zunächst viel zellärmer als die unter 2. und 1. beschriebenen Formen. Die zahlreichen neugebildeten Gefäße, mit deutlicher endothelialer und bindegewebiger Wand versehen, durchziehen das Gewebe nach allen Richtungen und weisen meist ein deutliches, häufig von roten Blutkörperchen erfülltes Lumen auf. Als auffälligstes Merkmal aber tritt uns reichliche Bindegewebsbildung entgegen, das stellenweise als breite Balken weit in den Tumor hineinreicht. Ebenso ist zwischen diesen Balken Neubildung von Bindegewebsfibrillen zu beobachten, die ein Netzwerk bilden, das scheinbar durch ödematöse Durchtränkung ein grobmaschiges Aussehen gewinnt. In seinen Maschenräumen finden sich überall gleichmäßig verteilt gelaoptkernige Leukocyten, vorwiegend jedoch Plasmazellen. Die in den beiden vorhergeschilderten Fällen zahlreichen gewucherten Bindegewebszellen treten hier ganz in den Hintergrund, während sich die Verdickung und Verbreiterung der Epithelschicht mehr oder weniger über den ganzen Tumor ausdehnt. Die von Bennecke gefundenen Gefäßveränderungen (Intimawucherungen bis zur Obliteration) in Arterien und Venen am Rande der Geschwulstwurzel, auf welche dieser Autor großes Gewicht legt, konnte in keinem unserer Fälle festgestellt werden.

Die angeführten histologischen Befunde entsprechen somit vollkommen den zahlreichen Schilderungen, die von den verschiedensten Autoren über diese Geschwulst geliefert wurden, so daß an der Identität nicht zu zweifeln ist. Auch die hier festgelegten Befunde lassen kaum eine andere Deutung zu, als daß es sich um ein Granulationsgewebe handelt, das sich in Form eines kleinen Tumors über das Niveau der Haut erhebt und durch ausgebreitete Gefäßneubildung ein eigentümliches Gepräge erhält. Dazu kommt, daß die drei untersuchten Tumoren in der Reihenfolge ihrer Schilderung ganz evident den Eindruck des Nacheinander im pathologischen Geschehen machen, derart, daß der zuletzt behandelte ein weiter vorgeschrittenes, vielleicht die Tendenz zur Ausheilung zeigendes Stadium repräsentiert. Übrigens beschreibt auch Schridde in seiner Arbeit, daß sich die Krankheit in zweierlei

Formen äußert, in einem sehr akuten Entzündungsprozeß und in einer mehr chronischen Form. Es kommt als unterstützend dazu, daß der Tumor bei Fall 2 erst 14 Tage bestand und plötzlich aufgetreten sein soll, während er bei Fall 1 ein Alter von 3 Jahren, bei 3 ein solches von 3 Monaten aufwies.

Weiterhin wurde versucht, der Ätiologie nachzugehen, insbesondere mit Rücksicht auf die aufsehererregenden Befunde Schriddes. Schridde hat bei dem von ihm beobachteten Falle, der histologisch völlig mit den Formen der tropischen Granulome übereinstimmte, eine Protozoeninfektion als Ursache angenommen, da er eigentümliche Einschlußgebilde fand, die er als Parasiten deutete. Wir haben nun unsere Präparate daraufhin untersucht, und die wohl zu diesem Zwecke am besten geeignete Eisenhämatoxylinfärbung verwendet. Trotz sorgfältigster Durchmusterung haben wir in keinem der drei Präparate Gebilde gesehen, die auch nur entfernte Übereinstimmung mit Protozoen gezeigt hätten. Der Einwurf, den Schridde selbst in seiner Arbeit macht, daß die Protozoen früher nicht gesehen wurden, da immer nur ältere Krankheitsstadien zur Untersuchung kamen, trifft bei unserem Fall 2, der nur 14 Tage alt war, gewiß nicht zu.

Eine bakteriologische Untersuchung wurde ebenfalls bei Fall 2, sowie auch bei Fall 3 vorgenommen. Bei 2. konnten leicht Kokken vom Typus des *Staphylococcus pyogenes aureus* gezüchtet werden, die an der menschlichen Haut (Selbstversuche) nur eine leichte lokale Reaktion auslösten. Bei Fall 3 wurde sofort nach der Exstirpation eine exakte bakteriologische Untersuchung eines aseptisch excidierten Teiles der Geschwulst durchgeführt (steriles Zerreiben im Mörser, Gelatineplattenverdünnung, Bouillonkultur usw.), wobei sich als Resultat ein *Staphylococcus albus* in Reinkultur ergab, der sich kulturell kaum von anderen *Staphylokokken* unterschied. Die nähere Untersuchung dieses Kokkus zeigte keinerlei Tierpathogenität (cutan sowie subcutan bei Kaninchen und Meerschweinchen ohne Absceßbildung oder sonstige krankhafte Veränderungen). Die Virulenzprüfung nach Kasahara (Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 72. 1914) durch intracutane Injektion von 0,2 ccm einer Bouillonkultur in die Haut des Meerschweinchens ergab zwar eine geringe Pustelbildung, doch unterschied sich diese kaum von der Wirkung anderer von der Haut des Menschen gezüchteter *Staphylokokken* bei gleicher Methodik. Dazu kommt, daß der Stamm jede hämolytische Einwirkung vermissen ließ, so daß man ihn wohl mit Recht als avirulent ansehen muß.

Viel wichtiger als diese negativen bakteriologischen Befunde erscheint uns aber der Umstand, daß auch der histologische Befund jede Einnistung von für unsere Methodik sichtbaren Mikroorganismen vermissen ließ. Wir haben von allen drei Tumoren Schnitte nach den üblichen

Bakterienfärbungsmethoden (Gram, Methylenblau, Giemsa) angefertigt und untersucht und konnten in keinem Falle im Bereiche des Tumorgewebes Mikroorganismen feststellen. Erst in der Kruste, die oberflächlich aufsaß, fanden sich hier und da Kokken, die aber schon durch ihre Verteilung keinen Zweifel an ihrem nur zufälligen Vorhandensein aufkommen ließen. Daß sich auch in keinem Falle die vorwiegend von französischen Autoren beschriebenen „Amas muriformes“ fanden, sei, da sie für die Pathogenese unserer Krankheit nur mehr historischen Wert haben und für Zelldegenerationsprodukte angesehen werden, nur nebenbei erwähnt.

Wir kommen somit auf Grund der vorstehend geschilderten Befunde zu folgenden Schlüssen:

1. Das Granuloma pediculatum benignum (Frédéric) s. Granuloma teleangiectaticum (Küttner, Bennecke), das im medizinischen Sprachgebrauche gewöhnlich als „Botryomykose“ bezeichnet wird, obwohl sich diese Bezeichnung als auf falscher Annahme beruhend erwiesen hat, ist keine seltene Erkrankung. Es stellt ein entzündliches Granulationsgewebe dar, das sich einerseits durch seine tumorartige Form, andererseits durch die Neubildung auffallend zahlreicher Blutgefäße von den üblichen Formen von Granulationsgewebe unterscheidet.

2. Für die Annahme Konjetznys, daß es sich um eigentümlich proliferierende Angiome handelt, besteht kein Anhaltspunkt, da sich die Gefäße durchwegs als neugebildet erweisen und an geeignetem Material der Bildungsgang gut zu verfolgen ist.

3. Ätiologisch ist die Krankheit vollkommen unklar, da weder die Protozoen Schridde, noch die von vielen Autoren angenommenen Staphylokokken damit in einem ursächlichen Zusammenhang stehen können, und endlich auch die anamnestischen Angaben der Erkrankten in dieser Richtung keinerlei Schlüsse gestatten.

Literatur.

- Baracz, Wien. klin. Wochenschr. 1901, H. 14. — Frédéric, Dtsch. med. Wochenschr. 1904, H. 15. — Küttner, Beitr. z. klin. Chir. 47. — Bennecke, Münch. med. Wochenschr. 1906, H. 32. — Schridde, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, H. 5. — Konjetzny, Münch. med. Wochenschr. 1912, H. 41. — Henck, Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 54. 1912.

Über die Entstehung der schwarzen Pigmentierung beim Melanismus der Schmetterlinge im Hinblick auf die Pigmentforschung am Menschen.

Von

Prof. Dr. med. **K. Hasebroek** (Hamburg).

Mit 10 Textabbildungen.

Der Melanismus der Schmetterlinge ist eine höchst eigenartige Erscheinung. Man versteht darunter im engeren Sinne das Auftreten einer Schwärzung des Falterkleides bei dem einen oder anderen Individuum der Art gegenüber dem bis dahin hellgefärbten der übrigen Tiere.

Dieses Auftreten des Melanismus erfolgt meistens ganz unvermittelt, sei es, daß ein solches geschwärztes Exemplar als Freilandtier von einem Sammler zufällig erbeutet wird, sei es, daß bei der künstlichen Aufzucht aus einem Eigelege der hellen „Stammform“ ein Exemplar als vereinzelte „aberrative“ melanistische Form aus der im übrigen normalen Nachkommenschaft herauspringt. Im letzten Fall haben wir also etwas ganz Ähnliches vor uns, wie wenn in der Pflanzenwelt bei der Aussaat z. B. einer weiß blühenden Levkoie auf dem weißen Blumenbeet plötzlich eine einzige rote Blüte als „Mutation“ erscheint.

Dieser aberrative Melanismus der Schmetterlinge wird seit längerem mit großem Interesse biologisch verfolgt, da sein Auftreten offenbar mit den neuzeitlichen Bedingungen der rapiden Zunahme von Industrie und Großstadt zusammenhängt. Das bekannteste Beispiel ist die Nonne (*Lymantria monacha* L.), die, früher hell und weißgescheckt, seit den 90er Jahren des vorigen Jahrhunderts in den Großstädten und deren Umgebung in tief geschwärztem Gewande erscheint.

Der Melanismus trat zuerst Mitte vorigen Jahrhunderts in England auf, hat sich seitdem auch in Deutschland entwickelt und ist hier jetzt so sehr verbreitet — speziell im Industriegebiet der Rheinlande und Westphalens, der „dark country“ der englischen Entomologen —, daß schon vielfach die ursprüngliche hellere Stammform verdrängt worden ist.

Wir befinden uns hier wie man sieht, im Brennpunkt descendenz-theoretischer Fragen nach der Möglichkeit der Entstehung einer neuen Rasse aus einer gelegentlich auftretenden Abart der bestehenden Form infolge äußerer Bedingungen, sei es direkt im Lamarckschen Sinne, sei es indirekt durch sekundäre Auslese in Darwinscher Auffassung.

Im vorliegenden Falle handelt es sich um Vorgänge einer schwarzen Pigmentierung in den Schmetterlingsschuppen, also in epithelialen Gebilden, wie wir sie im Prinzip nicht anders auch bei höheren Tieren und beim Menschen vor uns haben. Speziell hat das menschliche Haar, obgleich es ein komplizierteres Gebilde ist, ganz analog wie die Schmetterlingsschuppe einen in der Tiefe vorhandenen Wurzelbalg mit Papille, von wo aus es sich nach oben vorschiebt, und von wo aus zugleich der Anstoß zur Pigmentierung erfolgt. Da andererseits anzunehmen ist, daß für die Pigmente in der organischen Natur bei der Gleichheit der elementaren Grundstoffe auch im chemischen Werdegang große Übereinstimmung bei niederen und höheren Tieren herrscht, so schien es mir nicht unangebracht zu sein, in dieser dem Dermatologen und Zellhistologen Unna gewidmeten Festschrift in kurzen Umrissen das Ergebnis einer Untersuchung mitzuteilen, bei der die Entstehung einer stärksten schwarzen Pigmentierung und deren Ausbreitung bis in die Zellgebilde von Flügelschuppen und Haaren beim Schmetterling verfolgt werden konnte. Vielleicht kann aus der gewonnenen Übersichtlichkeit unseres Objektes manche Anregung auch für die Pigmentforschung am Menschen — eines der schwierigsten Probleme — gewonnen werden.

Hinzu kommt noch eins: Es weist nämlich Vieles darauf hin, daß die treibende Ursache der schwarzen Pigmentaustfärbung im „Melanismus“ in irgendwelcher Veränderung des Sauerstoffbetriebes des Zellstoffwechsels zu suchen ist¹⁾. Es erscheint mir daher nicht unmöglich, daß das Problem unseres Melanismus auch den Forschungsmethoden Unnas über die Sauerstofforte der Zelle unterstellt werden und in seiner Bearbeitung von dieser Seite aus befruchtet werden könnte.

Nun zum Gegenstand selbst. In Frage kommt der bei Hamburg 1904 aufgetretene totale Melanismus eines Nachtfalters, *Cymatophora* or *F. ab. albingensis* Warn.²⁾ Hier haben wir eine absolute Umfärbung eines grauen Tieres in ein so tief sammetschwarzes vor uns, daß sogar die der Art charakteristischen Zeichnungselemente völlig ausgelöscht werden. Selbst die sich meistens erhaltenden punktförmigen weißen Makel können in der melanistischen Unterform *albino-subcaeca* Bunge in Schwarz aufgehen (Abb. 1 und 2).

Untersucht man die mittels eines Pinsels von der Flügelmembran

¹⁾ Hasebroek, Über die Entstehung des neuzeitlichen Melanismus der Schmetterlinge und die Bedeutung der Hamburger Formen für deren Ergründung. Zool. Jahrbücher Abt. Systematik **37**. 1914, und: Ein neuer Nachweis des Großstadt-Melanismus der Schmetterlinge in Hamburg. Zool. Jahrbücher, Abt. allgem. Zool. und Physiol. **37**. 1919.

²⁾ Hasebroek, Die morphologische Entwicklung des Melanismus der Hamburger Eulenform *Cym. or ab. albingensis*. Zool. Jahrbücher, Abt. allg. Zool. u. Physiol. **36**, Heft 3. 1918.

abgestreiften isolierten Schuppen eines solchen Falters und vergleicht sie mit denen eines hellen Normaltieres, so findet man eine tiefere Schwärzung der Längsriefeln und vor allem des Längsmittelstrahles (Abb. 3 und 4).

In diesem Mittelstrahl haben wir den wichtigsten Teil der Schuppe für die Pigmentierung vor uns, denn er beherrscht das Bild hinsichtlich der Schwärzung: er entspringt aus dem Wurzelfortsatz der Schuppe und zieht sich bis nahe an die gezackte Schuppenkrone heran. Er löst sich bei stärkerer Vergrößerung in einen bräunlich glänzenden Streifen auf, der körnige Bildung, wie man es von Pigmentniederschlägen kennt, aufweist.



Abb. 1. *Cym. or ab. albingensis*.
(Nat. Gr.)



Abb. 2. *Cym. or ab. albingo-subcaeca*. (Nat. Gr.)

Am schärfsten hervortretend sieht man diese Pigmentstreifung bei den feinen Haarschuppen, die durch ihre Schmalheit, sei es tatsächlich oder optisch veranlaßt, die Pigmentierung im Bilde konzentrieren.



Abb. 3. Melanistische Schuppe.
(Vergr. 600 fach.)



Abb. 4. Normalschuppe.
(Vergr. 600 fach.)



Abb. 5. Hauptadern und Schuppenbälge v. melanist. Flügel. (Vergr. 220 fach.)



Abb. 6. Hauptader u. Schuppenbälge v. normalen hellgrauen Flügel. (Vergr. 220 f.)

Da an der Schmetterlingsschuppe eine dem Längsmittelstrahl entsprechende kanalartige Anlage zwischen oberer und unterer Schuppenlamelle besteht, so darf man annehmen, daß das Pigmentsubstrat von der Wurzel her eindringt, um sich auf- und seitwärts in der Schuppe zu verbreiten. Die hellere Vergleichsschuppe (Abb. 4), welche viel pigmentärmer ist, zeigt in ihrer stärkeren Transparenz diese Art der Verbreitung des Pigmentes von der Wurzel nach der Krone zu besonders klar und übersichtlich.

Von der Flügelmembran, auf der nach der Abstreifung der Schuppen die Schuppenbälge in zierlichen parallelen Reihen stehengeblieben sind, erhält man die Bilder Abb. 5 und 6.

Man sieht, daß die napfähnlichen Bälge beim melanistischen Tier als tiefbraun umrissene, glänzende Gebilde hervortreten,

während sie beim Normaltier nur als undeutliche helle Kreise mit lichtbrechenden Konturen erscheinen. Die beim melanistischen Präparat in Abb. 5 sichtbaren unregelmäßig begrenzten dunklen Bänder haben, da sie bei stärkerer Vergrößerung (600fach) verschwinden, wahrscheinlich nichts mit Pigmentierung zu tun, sondern sind wohl nur als Reflexerscheinungen der stark pigmenthaltigen Schuppenbälge an der nicht völlig ebenen Flügelmembran aufzufassen. Auch sonst sind bei den Schmetterlingen die aus Chitin bestehenden Flügelmembranen an sich ungefärbt.

Das bis hierher am trockenen Falterflügel gewonnene Resultat ist also: ein lediglich quantitatives Überwiegen des Pigmentes in Schuppenbälgdepots und Schuppen. Qualitativ ist die strukturelle Ausbildung der Gewebelemente nirgends verändert. Von irgendwelcher Degeneration ist nichts zu bemerken.

Außerordentlich interessant ist nun das zeitliche Verhalten der schwarzen Ausfärbung, das während der Entwicklung des Flügels in der Puppe verfolgt werden konnte:

Ich war durch frühere lokal-faunistische Untersuchungen in der Lage, über annähernd rassereines melanistisches Material zu verfügen. Dies ist Vorbedingung, denn den Puppen selbst kann man es nicht ansehen, ob sie melanistische oder normale Falter enthalten.

Ich konstatierte zunächst die auffallende Tatsache, daß bis zirka 24 Stunden vor dem Schlüpfen des Falters der Flügel in der Puppe noch nicht schwarz ist; er ist vielmehr in einem gewissen Vorstadium gelblich-weiß gegenüber dem rein-weiß eines nicht melanistischen Flügels in demselben Vorstadium. Also nur im allerletzten Stadium vor dem Ausschlüpfen des Falters findet man beim Öffnen der Puppe den Flügel in bekannter zierlicher Weise en miniature in seinem definitiven Sammet-schwarz vor. An diesem bereits fertig schwarz ausgefärbten Puppenflügel zeigen Schuppen und Schuppenbälge die gleichen Verhältnisse des Pigmentreichtums wie ich sie am ausgewachsenen Flügel des entwickelten Tieres oben beschrieben habe.

Es kam also darauf an, das Vorstadium des gelblich-weißen Albingensisflügel zu treffen und mit dem entsprechenden rein-weißen des Normaltieres zu vergleichen. Die Präparate fertigt man in der Weise an, daß man nach Umschneidung mit einer scharfen Lanzette den Puppenflügel mit feiner Pinzette faßt, ihn an der Wurzel mit der Scheere abschneidet und mit einem Tropfen Glycerin unter einem Deckglase auf den Objektträger bringt.

In diesem weißen Vorstadium ist die Untersuchung bei durchfallenden Licht bis zu den stärkeren Vergrößerungen möglich, schon ein Hinweis darauf, daß die Pigmentierung in diesem Vorstadium die Schuppen

selbst noch unberührt gelassen hat. Dies bestätigte sich dadurch, daß beim Zerquetschen eines weißen Puppenflügels erhaltenes Schuppenmaterial keine pigmentierten, sondern nur gleichmäßig hell diaphane Schuppen mit schwacher Riefelung, ohne nennenswerte Abgrenzung eines Mittelstrahles, lieferte.

Die Einstellung auf ein Feld zwischen 2 Hauptadern des gelblich-weißen Puppenflügels ergab die Bilder Abb. 7 und 8:

Von den hellbräunlich transparent sich abhebenden Hauptadern laufen dichte schwarze Querzüge von einer Ader zur andern, die an den Adergrenzen büschelförmig verstärkt, sich nach der Mitte des Zwischenaderraumes verjüngen, um hier mit ihren Endverzweigungen vielfach zusammentreffen. Durch die Verjüngung entsteht trotz der größeren Dichte des Geflechtes zwischen je 2 Hauptadern eine hellere Längszone,

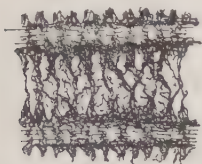


Abb. 7. Zwisch. 2 Hauptadern gelegen. Feld vom melanistischen Flügel. (Vergr. 97 fach.)

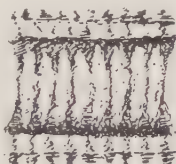


Abb. 8. Zwischen 2 Hauptadern gelegenes Feld v. normalen Flügel. (Vgr. 97 fach.)



Abb. 9. Querzüge mit Pigmentschollen mit anliegenden noch unpigmentierten Schuppen. (Vergr. 600 fach.)

die das Licht stärker durchfallen läßt. Melanistischer und Normalflügel unterscheiden sich voneinander durch die Breite und Intensität der Büschel und Dichte der Querzüge. Bei weiterer Vergrößerung (600fach) löst sich an lichten Stellen das dichtere Geflecht des melanistischen Flügels in Züge von bräunlich glänzenden Pigmentdepots auf, und man erkennt bei wechselnden Tiefeneinstellungen des Präparates, daß alles von transparenten unpigmentierten Schuppen überlagert ist, deren Elemente sich nur durch partielle zarte Riefelungen und vereinzelt typische Konturen von Krone und Wurzelfortsatz verraten. Die Wurzelfortsätze liegen zum Teil den Pigmentdepots so unmittelbar an, daß man sie als mit ihnen verbunden ansehen muß. An den Schuppen sieht man nur vereinzelt einen Längsstrahl von der Wurzel zur Krone ziehen (Abb. 9).

Am nicht melanistischen Vergleichsflügel findet man ein entsprechendes Gewirr von helllichtbrechenden Netzlinien. Pigment zeigt sich nur in vereinzelt spärlichen körnigen Gebilden. An Schuppen-elementen sind nur wenige zarte Parallelstrichlungen, die wohl Riefeln entsprechen, zu sehen. Wurzelfortsätze sind überhaupt nicht deutlich auffindbar.

Mehrere Tatsachen sind es, die diesen Ergebnissen am sich entwickelnden Puppenflügel auch für die Pigmentforschung am Menschen eine gewisse Bedeutung geben können.

1. Zunächst die prinzipielle Tatsache, daß bei makroskopisch noch fehlender Schwärzung mikroskopisch bei durchfallendem Licht schon eine stärkste Pigmentanreicherung angetroffen werden kann. Der Grund liegt darin, daß im weißen Vorstadium des Flügels die alles überlagernden, noch nicht vom Pigment erreichten Schuppen bei auffallendem Licht, wie es für die makroskopische Betrachtung in Frage kommt, durch totale Reflexion ein Weiß erzeugen, das die darunterliegenden schwarzen Pigmentzüge höchstens als eine gelbliche Nuance durchschimmern läßt. Es ist also bei dieser Art Entwicklung in der Tiefe schon alles bis auf die letzte Ausfärbung der Oberflächenzellenelemente angelegt und vorbereitet, um erst im letzten Puppenstadium in aller kürzester Zeit die ganze Flügeloberfläche mit tiefstem Schwarz zu überziehen.

2. Eine zweite für die Pigmentforschung wohl überhaupt bemerkenswerte Tatsache ist die Feststellung, daß das Pigment selbst noch nirgends in der Hämolymphe der Hauptadern, die die Körperflüssigkeit enthalten, angetroffen wird, sondern sich erst bei dem Abgang der Querzüge in das Gewebe bildet. Hierfür spricht die lange Reihe der Schwärzungsbündel in Abb. 7, die sich den Adergrenzen entlang ziehen, und zwar gleichmäßig auf beiden Seiten der an sich hell transparenten Hauptadern. So ergibt sich von selbst ein doppelseitiges Entgegenwandern der Pigmentierung von den Adern aus nach der Längsmittelzone der Zwischenaderräume. Es handelt sich somit offenbar um ein zeitliches Vordringen der Schwärzung. Es ist höchst interessant, daß dieses Entgegenwandern in einer in der Natur beobachteten Unterform des melanistischenalters, nämlich in der schönen ab. albingoradiata Bunge auch am vollentwickelten Tier zum Ausdruck kommen kann (Abb. 10).

Da dieses Tier bisher nur in einigen wenigen Exemplaren bei der künstlichen Zimmerzucht erzielt worden ist, so kann es wohl als Typ einer Art Frühgeburt betrachtet werden. Jedenfalls kann dieses auffallende, durch Pigmentierung erzeugte Formenkleid auf diese Weise mühelos rein entwicklungsmechanisch gedeutet werden, an sich schon ein beachtenswertes Forschungsergebnis gegenüber der Annahme, daß es sich hier um eine „Mutation“ im strengsten Sinne, d. h. aus lediglich inneren Gründen einer Keimvariation handeln müßte.

3. Der Umstand, daß bei noch pigmentfreiem Inhalt der Hauptadern, also bei pigmentfreier Körperflüssigkeit im allgemeinen, die Pigmentierung erst unmittelbar an der Aderbegrenzung in starken Büscheln sich absetzt, spricht für den Vorgang einer chemischen

Ausfällung durch Kontaktniederschlag bei der Berührung der Hämolymphe mit den Gewebspartien, soweit sie in einem gewissen Zeitmoment reaktionsbereit sind. Die Örter der Ausfällung können, da die Flügelmembranen frei bleiben, nur die Schuppenbälge sein, die, wie man sich dessen erinnern muß, auf dem Puppenflügel auf einen kleinen Raum durch die Faltung der Membranen zusammengeschoben sind unter dichtester Anhäufung an den Adergrenzen. Das nächstliegende ist daher, daß es sich in der melanistischen Pigmentierung um eine biologisch im Stoffwechsel veranlaßte Gesamtänderung der Körpergewebe handelt, die durch veränderte chemische Bedingungen das in den Geweben präformierte Pigment, resp. dessen Komponente, in höchst gesteigerter Weise zunächst in den pigment-disponierten Schuppenbalgzellen nach Art katalytischer Vorgänge zur Ausfällung gelangen läßt. Und hier wäre es, wo in weiterer Forschung die Prüfung auf den Einfluß von reduzierenden oder oxydierenden Substanzen auf den Grad der Ausfällung einzusetzen hätte, derart, daß man am normalen nicht melanistischen Puppenflügel die Vorgänge verfolgte. Als Vergleichsobjekt würde in ausgezeichneter Weise der zweite Flügel desselben Falters dienen können.



Abb. 10. Cym. or ab. albingeradiata. (Nat. GröÙe.)

4. Auch das nähere Verhältnis der Pigmentdepots in den Schuppenbälgen zu der definitiven Ausfärbung der Schuppen als Schlußakt der Entwicklung des Flügels dürfte Interesse für die Erforschung gewisser analoger Vorgänge der Pigmentierung am tierischen und menschlichen Haar haben. Es müÙte sich nämlich am übersichtlichen Objekt des Puppenflügels, bei dem die Vorgänge zudem relativ rasch verlaufen (vielleicht viel rascher als wir denken), feststellen lassen, ob der Übergang des Pigmentes aus dem Balgdepot in die Schuppe auf mechanischem Transport beruht, oder ob eine über die Schuppen sich erstreckende Neuausfällung vorliegt. Soviel ich weiß, handelt es sich beim menschlichen Haar um ähnliche Fragen, ob eine Wanderung des Pigmentes oder eine biologische Produktion von seiten der Haarzellen vorliegt. Vielleicht könnten für eine neuerdings vertretene Ansicht¹⁾, daß am Haar die Pigmentkörper durch eine regelrechte Säfteströmung mechanisch aufsteigen, am Puppenflügel entscheidende vergleichend biologische Grundlagen beigebracht werden.

¹⁾ Nach Gust. Fritsch, zit. in Naturwissensch. Wochenschr. **15**, Nr. 36. 1916 (neue Folge).

Auftreten universeller Dermatitis nach Silbersalvarsannatrium.

Von

Prof. Dr. L. Hauck.

(Aus der Hautabteilung der Medizinischen Klinik Erlangen [Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. Penzoldt].)

Bevor Kolle vor kurzem sein Silbersalvarsannatrium allgemeiner ärztlicher Verwendung freigab, hatte er das Präparat erst 2 Jahre lang in zahlreichen Kliniken und größeren Krankenanstalten durch ausgedehnte Versuche hinsichtlich seiner therapeutischen wie auch seiner eventuell den Organismus schädigenden Wirkung genau erproben lassen. Wenn auch die Zeit natürlich noch zu kurz ist, um ein abschließendes Urteil über den Wert des Silbersalvarsans als Antisymphiliticum — insbesondere betreffs einer Dauerwirkung — abgeben zu können, so sprechen sich doch alle Ärzte, welche das neue Mittel längere Zeit und an zahlreichen Fällen angewendet haben, dahin aus, daß die mit demselben erzielten therapeutischen Resultate als vorzüglich bezeichnet werden dürfen und einige Autoren erklären das Silbersalvarsan für das wirksamste der bisher zur Verfügung stehenden Salvarsanpräparate, welches in seiner Wirkung selbst das Altsalvarsan noch übertreffe.* Fast allgemein geht die Ansicht dahin, daß das am meisten gebrauchte und wegen der einfachen Applikationsmethode so beliebte Neosalvarsan von dem Silbersalvarsan an Wirksamkeit übertroffen wird. Für den Wert eines Arzneimittels ist nun aber nicht nur dessen therapeutische Wirkung bestimmend, sondern als ebenso wichtiger Faktor in der Beurteilung müssen auch seine eventuellen Nebenerscheinungen und Schädigungen noch in Betracht gezogen werden.

Nachdem beim Silbersalvarsan infolge der geringeren Dosierung kleinere Arsenmengen zur Verwendung gelangen als bei den bisher gebräuchlichen Salvarsanpräparaten, war entsprechend auch den an Tierversuchen gewonnenen Erfahrungen zu erwarten, daß bei diesem Mittel toxische Schädigungen nur in geringem Grade in Erscheinung treten würden. Aus den bis jetzt vorliegenden Veröffentlichungen scheint denn auch hervorzugehen, daß das Silbersalvarsannatrium im großen ganzen vom Körper gut vertragen wird und schwerere Schädigungen nicht allzu häufig zur Beobachtung kommen. So wird von

einzelnen Autoren hervorgehoben, daß sie selbst nach ein- bis mehreren tausend Injektionen überhaupt keine nennenswerten unangenehmen Folgeerscheinungen hätten feststellen können. Galewsky z. B. betont ausdrücklich, daß er bei keinem Salvarsanpräparat so wenig Nebenwirkungen gesehen habe wie beim Silbersalvarsan. Andere Mitteilungen lauten freilich nicht so optimistisch und es liegen auch bereits Veröffentlichungen über 3 Todesfälle nach Silbersalvarsan vor (Riecke, W. Hoffmann, E. Hoffmann).

Bei Durchsicht der Silbersalvarsanliteratur fällt nun auf, daß gegenüber den bisher gebräuchlichen Salvarsanpräparaten bei Silbersalvarsan häufigeres Auftreten von Hauterscheinungen erwähnt wird, welche entweder in Form von meist rasch wieder vorübergehenden und das Befinden kaum wesentlich beeinflussenden Exanthenen oder auch schwerer verlaufender Dermatitis zur Beobachtung kamen. Wenn auch letztere Erkrankung bei geeigneter Pflege und Behandlung meist nach Verlauf mehrerer Wochen zu völliger Ausheilung kommt, so bedingt dieselbe doch ein mehrwöchiges schweres Krankenlager und ruft eine derartig schwere Störung des Allgemeinbefindens hervor, daß sie als eine äußerst unangenehme Komplikation aufgefaßt werden muß. Nun ist ja universelle Dermatitis keine seltene Folgeerscheinung der Salvarsantherapie. Nach allen Salvarsanpräparaten sind Fälle von Dermatitis beobachtet worden und die Literatur darüber ist ziemlich beträchtlich angewachsen. Es hat den Anschein, als ob dieselben ebenso wie die Quecksilber-Dermatitiden besonders im Laufe der letzten Jahre eine auffällige Häufung erfahren haben, und mag eine geringere Widerstandsfähigkeit der Haut infolge der langjährigen, dauernden Unterernährung die Schuld daran tragen. Aber abgesehen von diesem, das Entstehen universeller Dermatitis vielleicht begünstigenden Moment gewinnt man doch den Eindruck, als ob gerade das Silbersalvarsan im Vergleich zu den anderen Salvarsanpräparaten ganz besonders häufig zum Auftreten von Exanthenen und Dermatitis Veranlassung biete. Dieser Ansicht wird vor allem von Dreyfus Ausdruck verliehen, welcher erwähnt, daß Erscheinungen von seiten der Haut nach Silbersalvarsan auffallend häufig vorkommen. Aber auch sonst mehren sich in der Literatur die Mitteilungen über universelle Dermatitis nach Silbersalvarsanadministration. So sind aus der Würzburger Klinik (Zieler, Schönfeld und Birnbaum) 4 solche Fälle berichtet worden und weitere haben Riecke, Dreyfus, Hahn, Gennerich, Kerl, Fabry, Knopf und Sinn sowie Bruck und Sommer mitgeteilt, so daß Veröffentlichungen über insgesamt 14 Fälle bis jetzt vorliegen, welche 7 Frauen und 4 Männer betrafen. Von diesen kamen 9 Fälle nach alleiniger Silbersalvarsanbehandlung zur Beobachtung, während bei den übrigen 5 Fällen Silbersalvarsan mit Sulfoxylat kom-

biniiert angewandt worden war. Da auch nach Sulfoxylat allein schon mehrere Erkrankungen an universeller Dermatitis erwähnt werden (Key, Bruck und Sommer), von welchen einer sogar letal endigte (Bruck und Sommer), so ist natürlich schwer zu entscheiden, welchem von beiden Präparaten in diesen 5 Fällen die Schuld an der Dermatitis zugesprochen werden muß.

In unserer Klinik wurden seit Dezember 1918 200 Syphilitiker mit rund 2000 Silbersalvarsaninjektionen behandelt. Während wir bei der Veröffentlichung unserer Erfahrungen an den ersten 60 Fällen darauf hinweisen konnten, daß wir Exantheme oder andere Hauterscheinungen niemals zu Gesicht bekommen hatten, ist im weiteren Verlaufe unserer Silbersalvarsantherapie in diesem Punkte eine Änderung zu verzeichnen, obwohl Technik wie Dosierung ganz genau dieselben geblieben sind. Wir hatten nämlich in letzter Zeit nicht nur häufiger Gelegenheit Exantheme nach Silbersalvarsaninjektionen auftreten zu sehen, sondern beobachteten auch 5 mal universelle Dermatitis, in einem Falle sogar mit tödlichem Ausgang.

In folgendem sei über diese Fälle ausführlicher berichtet, was wohl am besten durch Auszüge aus den Krankengeschichten geschehen kann.

Fall 1. R. Babette, 42 Jahre. *Tabes dorsalis. Neuritis optica.* Wa.R. +++ Ambulante kombinierte Behandlung mit Silbersalvarsan-Sulfoxylat.

22. IV. 1919 Silbersalvarsan	0,1
25. IV. 1919 Silbersalvarsan	0,1
2. V. 1919 Silbersalvarsan	0,15
6. V. 1919 Silbersalvarsan	0,15
9. V. 1919 Silbersalvarsan	0,2
13. V. 1919 Silbersalvarsan	0,2
16. V. 1919 Sulfoxylat	0,2
23. V. 1919 Sulfoxylat	0,3

Am 26. V. Schüttelfrost. Am 27. V. trat am ganzen Körper ein heftig juckender Ausschlag auf, zu welchem sich in den ersten Tagen des Juni noch Schwellungen an den Extremitäten gesellten. Bei der ersten Untersuchung im Ambulatorium fanden sich an Stamm wie Armen in reichlicher Anordnung circumscripte Herde kleiner stecknadelkopfgrößer Knötchen und Bläschen auf intensiv geröteter Haut, welche sich sehr rasch im Verlaufe weniger Tage über den ganzen Körper ausbreiteten, teilweise konfluerten und an den Füßen mit starker entzündlicher ödematöser Schwellung einhergingen. Da trotz Zinktrockenpinselungen der Zustand sich zusehends von Tag zu Tag verschlimmerte, wurde der Pat. der dringende Rat zu klinischer Behandlung erteilt. Infolge ungünstiger häuslicher Verhältnisse entschloß sie sich jedoch erst am 5. VI. dazu.

5. VI. Befund bei Aufnahme in die Klinik: Mittelgroße Frau in gutem Ernährungszustand. Temperatur 38,5°. Die Haut bietet das Bild einer universellen Erythrodermie. Sie ist diffus intensiv gerötet, infiltriert und fühlt sich sehr trocken an. Knötchen- oder Bläschenbildung treten nicht mehr deutlich hervor. An den Unter- wie Oberschenkeln, den Vorderarmen, im Gesicht wie an den Bauchdecken ist die Haut stark ödematös geschwellt. Besonders Lippen und Augenlider sind dick angeschwollen. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

7. VI. Temperatur 39°. Starkes Nässen in den Schenkelbeugen. Sonst Befund unverändert.

8. VI. Temperatur 39°. Nässende Stellen unter den beiden Mammæ.

9. VI. Temperatur 39,5°. Starkes Nässen an ausgebreiteten Stellen der Körperhaut. Der Reihenfolge nach wurden behaarter Kopf, Unterschenkel, Arme, Oberschenkel und Bauchdecken davon befallen. Brust und Rücken sind noch frei geblieben. Unter diesem Zustande diffuser nässender Dermatitis leidet Pat. schwer. Sie äußert, das Gefühl zu haben, als ob ihr Körper in Sodalösung liege. Schlaflosigkeit. Einwickeln des Körpers in mit Moronallösung getränkte Tücher.

11. VI. Temperatur 40,2°. Mit Ausnahme des Rückens am ganzen übrigen Körper Nässen. Dasselbe hat am behaarten Kopf, im Gesicht, an den Händen und der Bauchhaut merklich nachgelassen, ist dagegen an Armen und Beinen sowie sich berührenden Hautstellen noch sehr intensiv ausgeprägt. Schwellung im Gesicht beträchtlich zurückgegangen, an Armen und Beinen noch unverändert. Subjektiv befinden besser. Geringe Eiweißtrübung des Urins. Sediment ohne pathologische Bestandteile.

12. VI. Temperatur 39,5°. Schwellung des Gesichts vollständig zurückgegangen. Haut desselben trocken, gespannt und schuppig, teilweise stärkere Krustenbildung. Das Gesicht sieht maskenhaft verändert aus. An den Armen, welche noch beträchtlich geschwollen sind, noch starkes Nässen. Sonst sind überall Nässen wie Schwellung merklich im Zurückgehen begriffen. An den früher nässenden Stellen jetzt starke Krustenbildung und an einzelnen Stellen beginnende Schuppung. Im Urin noch Spuren von Eiweiß. Sediment ohne pathologische Bestandteile. Diazoreaktion negativ. Befund der inneren Organe normal.

14. VI. Temperatur 39,1°. Subjektivbefinden ziemlich gut. Befund sonst unverändert.

16. VI. Temperatur 38,4°. Nässen nur noch an sich berührenden Hautflächen. An Stelle der früheren intensiven Rötung ist jetzt braune Pigmentierung getreten. Arme und Hände noch ödematös geschwollen, Haut stark mit Krusten bedeckt. Auf behaartem Kopf und im Gesicht Krusten- und Schuppenbildung. Am Rücken diffuse kleinflamellöse Abschuppung. An Unterschenkeln und Füßen, besonders den Fußsohlen, Oberschenkeln und an der Bauchhaut starke großlamellöse Abschuppung. Über dem Steißbein ein einpfennigstückgroßes aber weit in die Tiefe reichendes Decubitalgeschwür.

23. VI. Temperatur 38,1°. Decubitus vergrößert sich. Auffallend starke Abmagerung, obwohl Pat. reichlich Nahrung zu sich nimmt. Pat. kommt ins Dauerbad.

26. VI. Temperatur 38,5°. Weiterer Decubitus an der linken Ferse.

30. VI. Temperatur 38,3°. Handtellergrößer Decubitus in der Gegend des l. Trochanter major und Sitzbeinknorrens. Schweißdrüsenabscesse in beiden Achselhöhlen. Furunculose am Mons veneris.

2. VII. Haut des Körpers größtenteils wieder von normalem Aussehen. Pat. ist sehr apathisch und schläft viel.

4. VII. Multiple Abscesse in beiden Axillen, am Mons veneris und hinter den Ohren. Intensive stetig fortschreitende Abmagerung.

10. VII. Der ganze Mons veneris ist phlegmonös entzündet. Aus zahlreichen Fisteln entleert sich stinkender Eiter. Pat. verbleibt im Dauerbad.

16. VII. Beginnendes Defluvium capilitii. Die weit in die Tiefe reichenden Decubitalgeschwüre ohne Granulationsbildung und Heilungstendenz. Pat. ist zum Skelett abgemagert.

23. VII. Faustgroßer Absceß der r. Mamma.

10. VIII. Fast völliger Ausfall des Kopfhaares. Urin wieder frei von Eiweiß.

19. IX. Die Decubitusgeschwüre zeigen allmählich Heilungstendenz. Sie sind jetzt gereinigt und lassen gute, frische Granulationsbildung erkennen. Infolge des langen Verweilens im Dauerbad haben sich bei der Pat. starke Beugecontracturen in beiden Kniegelenken entwickelt. Urinbefund wieder ganz normal.

28. IX. Geschwüre deutlich kleiner geworden; weiter gut granulierend. Von jetzt ab langsame aber doch stetige Besserung. Auch wieder allmähliche Gewichtszunahme und Haarwachstum. Durch tägliche aktive wie passive Bewegungen und Auflagen von Sandsäcken konnten die Beugecontracturen vollkommen behoben werden. Während der Rekonvaleszenz fielen wochenlang anhaltende starke, therapeutisch kaum zu beeinflussende profuse Schweiße auf.

Verhalten der Körpertemperatur: Vom 5. bis 21. VI. dauernd Fieber zwischen 39—40°, dann bis 25. VII. subfebrile Temperaturen um 38°. Vom 25. VII. bis 10. IX. wieder höheres Fieber zwischen 38—39°. Von da ab allmählicher Abfall zur Norm.

Am 26. II. 1920 konnte Pat. geheilt aus der Behandlung entlassen werden.

In vorliegendem Falle handelt es sich also um eine an Tabes dorsalis erkrankte 42jährige Patientin, welche innerhalb 1 Monats ambulant 6 Injektionen von Silbersalvarsan (= 0,9) und 2 Sulfoxylat-Spritzen (= 0,5) erhalten hatte. 3 Tage nach der letzten Sulfoxylatinjektion entwickelte sich unter Schüttelfrost an Stamm und Armen ein heftig juckender Bläschenausschlag, welcher unter andauernd hohem Fieber im Verlauf von 10 Tagen zu einer mit starken Ödemen des Gesichts und der Extremitäten einhergehenden universellen nässenden Dermatitis führte. Beginn der Schuppung anfangs der 4. Krankheitswoche. Als Komplikationen der Dermatitis traten bei der allmählich bis zum Skelett abgemagerten Patientin tiefe Decubitusgeschwüre, Furunculose, Schweißdrüsen- und andere Abscesse und fast völliger Haarausfall in Erscheinung. Während der Rekonvaleszenz profuse Schweißausbrüche. Krankhafte Veränderungen innerer Organe waren nicht nachweisbar. Der Urin zeigte zwar eine Zeitlang geringe Eiweißtrübung, jedoch waren pathologische Nierenbestandteile im Sediment nie zu finden gewesen. Dauer der Erkrankung 8½ Monate.

Fall 2. Sch. Frieda, 21 Jahre. Spinale Muskelatrophie. Lues II. Maculöses Syphilid, Schleimhautpapeln, massenhaft Condylomata lata. Größe 1,57 m. Gewicht 50 kg.

Behandlung:

Datum	Dosierung	Körpertemperatur ¹⁾
15. VII. 1919	Silbersalvarsan 0,15	38,4
18. VII. 1919	Silbersalvarsan 0,2	38,6
22. VII. 1919	Silbersalvarsan 0,2	39,3
25. VII. 1919	Sulfoxylat 0,2	38,6
29. VII. 1919	Silbersalvarsan 0,25	39,7
2. VIII. 1919	Sulfoxylat 0,2	38,5
5. VIII. 1919	Silbersalvarsan 0,2	39,0
8. VIII. 1919	Neosalvarsan 0,3	37,3

¹⁾ Die angeführten Temperaturen (rectale Messung) geben die am Injektionstage nach der Einspritzung beobachtete höchste Körpertemperatur an. Die Injektionen wurden stets in den Vormittagsstunden zwischen 9—10^h vorgenommen.

15. VII. 3 Stunden nach der Injektion Einsetzen sehr heftiger Kopfschmerzen, welche auch abends noch anhalten. Jedoch neigt Pat., wie sie angibt, schon seit Jahren zu häufigen Anfällen von Kopfschmerzen. Außerdem noch Leibschmerzen aber keine Durchfälle.

18. VII. Abermals heftige, bis zum Abend anhaltende Kopfschmerzen. Sonst keine weiteren unangenehmen Nebenerscheinungen.

2. VII. Die Injektion wurde recht schlecht vertragen. Im direkten Anschluß an dieselbe traten wieder sehr heftige Kopfschmerzen auf, welche auch am Abend noch unvermindert anhielten. Außerdem klagt Pat. über Stechen im ganzen Körper, besonders in den Extremitäten und macht einen kranken, recht angegriffenen Eindruck.

24. VII. Subjektivbefinden am Tage nach der Injektion immer wieder sehr gut. Abgesehen von einer Gruppe bereits deutlich abgeflachter breiter Papeln in der l. Genitoocruralfurche sind alle übrigen Papeln sowie andere manifesten luetischen Erscheinungen bereits vollständig verschwunden.

25. VII. Die Sulfoxylatinjektion wurde ohne irgendwelche unangenehmen Nebenerscheinungen oder Beschwerden gut vertragen.

29. VII. Sofort nach der Injektion starker Schüttelfrost, welcher etwa 1 Stunde anhält. Äußerst heftige, den ganzen Tag andauernde Kopfschmerzen. Einmaliges Erbrechen. Allgemeinbefinden recht schlecht. Pat. fühlt sich sehr elend und macht schwerkranken Eindruck.

30. VII. Allgemeinbefinden heute wieder viel besser. Jedoch bestehen noch Kopfschmerzen in geringerem Grade, und Pat. fühlt sich auch noch ziemlich angegriffen und matt. An Armen und Beinen, besonders stark an den Unterschenkeln und Füßen ausgeprägtes urticarielles Exanthem.

1. VIII. Exanthem wieder vollständig verschwunden. Befinden ungestört.

2. VIII. Die Sulfoxylatinjektion wurde im Gegensatz zu den Silbersalvarsaninjektionen abermals gut und beschwerdelos vertragen.

5. VIII. Obgleich heute auf die Dosierung 0,2 herabgegangen worden war, wurde die Injektion doch wieder recht schlecht vertragen. Heftige Kopfschmerzen. Auftreten eines diffusen scarlatiniformen Exanthems, welches besonders stark an den Extremitäten in Erscheinung tritt.

7. VIII. Exanthem wieder restlos verschwunden.

8. VIII. Da Silbersalvarsan regelmäßig sehr schlecht vertragen wurde, wird von einer weiteren Anwendung dieses Mittels Abstand genommen. Pat. erhielt deshalb heute Neosalvarsan 0,3. Diese Injektion wurde ganz reaktionslos und sehr gut vertragen.

9. VIII. Die luetischen Erscheinungen sind sämtlich verschwunden. Auch heute wieder diffuses, an Armen und Beinen besonders stark ausgeprägtes scarlatiniformes Exanthem.

12. VIII. Das nach der Injektion am 9. VIII. aufgetretene Exanthem verschwand nicht wie sonst am nächsten oder übernächsten Tage wieder, sondern blieb diesmal bestehen und hat sich während der letzten Tage fast über den ganzen Körper ausgebreitet. Die Haut zeigt intensive hellrote Färbung. Hand- und Fußbrücken seit heute stark geschwollen.

14. VIII. Bei andauernd sehr hohem Fieber zwischen 39—40° hat sich das Befinden ziemlich verschlechtert. Wenn auch das Subjektivbefinden verhältnismäßig wenig gestört ist, so macht Pat. doch einen schwerkranken Eindruck. Das Gesicht ist besonders in seinen unteren Teilen unförmlich angeschwollen. Starkes Ödem der Augenlider. Die Haut des Gesichts ist intensiv gerötet und weist zahlreiche kleinste, dicht gedrängt stehende Bläschen auf. An einzelnen Stellen, besonders in der Umgebung des Mundes und am Kinn beginnendes Nässen. Auch

auf der sehr geröteten Haut der Vorderarme massenhaft sehr dicht stehende stecknadelkopf- bis pfefferkorngroße Bläscheneruptionen. Ziemlich starkes Ödem beider Handrücken. Das übrige Exanthem, welches sich jetzt diffus über den ganzen Körper ausgebreitet hat, unverändert. Urin frei von Eiweiß und Zucker.

15. VIII. Temperatur 38,9°. An den Armen Verschlimmerung des Prozesses. Die Bläschenbildung hat sich vermehrt. An einzelnen Stellen beginnendes Nässen. Dagegen läßt im Gesicht Schwellung und Nässen bereits nach. Auch das scarlatini-forme Exanthem am übrigen Körper beginnt langsam abzulassen. Therapie: Auflegen mit Moronallösung getränkter Kompressen auf Gesicht und Arme. Am übrigen Körper Zinktrockenpinselung.

17. VIII. Temperatur 38—38,5°. Das Exanthem am Stamm blaßt weiter ab. Dagegen hat sich der Zustand an Armen und Beinen bedeutend verschlimmert. In fast der ganzen Ausdehnung der Extremitäten haben sich jetzt massenhaft kleine Bläschen und auch bis kirschgroße Blasen entwickelt, welche teilweise geplatzt sind und zu nässenden Flächen geführt haben. Die Schwellung im Gesicht ist zwar zurückgegangen, jedoch hat hier wieder stärkeres Nässen eingesetzt. Auch die Haut des behaarten Kopfes beginnt zu nässen. Pat. kommt von heute ab ins Dauerbad.

23. VIII. Andauernd hohes Fieber zwischen 40—41°. Allgemeinzustand schlecht. Pat. macht sehr schwerkranken Eindruck und leidet beträchtlich unter ihrer schweren Erkrankung. Die Untersuchung der inneren Organe läßt keinen krankhaften Befund erheben. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Hinsichtlich der Hauterscheinungen ist seit heute eine deutliche Besserung erkennbar. Das Nässen hat allgemein nachgelassen und an den Extremitäten stößt sich jetzt die Epidermis in großen Schuppenlamellen ab. Die Ödeme der Handrücken sind schon seit einigen Tagen verschwunden und auch die Ödeme der Fußrücken gehen jetzt zurück. Im Gesicht starke Krustenbildung. Am Stamm kleinlamellöse Abschuppung. In der Dammgegend hat sich ein zirka hühnereigroßer oberflächlicher Gangränherd der Haut gebildet. Seit gestern starke Durchfälle.

26. VIII. Temperatur 40°. Trotz dauernd hohen Fiebers Subjektivbefinden gebessert. Auch objektiv ist hinsichtlich der Dermatitis eine ausgesprochene Besserung zu konstatieren. Die Ödeme sind vollständig geschwunden, auch besteht nirgends mehr Rötung oder Nässen der Haut. Unter Tumenolpaste heilt das krustöse Ekzem des Gesichts gut ab. An den Extremitäten noch starke großlamellöse Abschuppung. Eine Verschlimmerung des Krankheitsbildes findet sich nur in der Anal- und Dammgegend. Hier greift die Gangrän der Haut immer weiter um sich. Von der hinteren Commissur erstreckt sich dieselbe jetzt bis zum Steißbein und greift in symmetrischer Ausbreitung beiderseits in etwa Handtellergröße auf die Glutäalgegend über. Die Haut ist an diesen Stellen blauschwarz verfärbt. Es entwickelt sich das Bild feuchter Gangrän mit stark fötidem Geruch. In der Genitalgegend haben sich ferner noch mehrere kleine Gangränherde von etwa Einmarkstückgröße gebildet.

29. VIII. Im Krankheitszustand ist während der letzten beiden Tage eine weitere Verschlimmerung zu konstatieren. Bei andauernd hohem Fieber um 40° nimmt die Hautgangrän immer größere Dimensionen an. Auch die kleineren Gangränherde in der Genitalgegend haben zum Teil nach Abstoßung des nekrotischen Schorfes zu tiefer Geschwürsbildung geführt. Ferner sind an den Fußsohlen, den Knöchelgegenden und den Schulterblättern nekrotische Hautstellen entstanden. Schweißdrüsenabszesse in der I. Achselhöhle. Urin ohne Eiweiß und Zucker. Die Durchfälle haben wieder nachgelassen.

2. IX. Temperatur fällt langsam ab, 38,5°. Die universelle Dermatitis ist als abgelaufen zu betrachten. Mit Ausnahme des Gesichts, in welchem noch

Schuppung vorhanden ist, hat die Haut des übrigen Körpers wieder ziemlich normales Aussehen angenommen. Am Gangränherd in der Damm- und Analgegend, welcher allmählich sich bis zu Kleinkindskopfgröße entwickelt hat, beginnt jetzt die Abstoßung des nekrotischen Gewebes, welches auffallend weit in die Tiefe reicht. Scheußlicher Foeetor. Auch an allen übrigen Stellen haben sich die Gangränherde demarkiert. Furunculose am Mons veneris. Multiple Geschwüre und Furunkelbildung in der Genitalgegend.

5. IX. Temperatur 38,5°. Das nekrotische Gewebe hat sich in großer Masse vollständig abgestoßen und es liegt nun eine kleinkindskopfgröße Höhle vor, in welche das Steißbein frei hineinragt. Ebenso liegt das von Nekrose verschont gebliebene Rectum von den umgebenden Weichteilen entblößt frei in dieser Höhle. Der Defekt ist kegelförmig. Die tiefe Muskulatur ist intakt geblieben. In der Tiefe liegen die Museuli glutei wie anatomisch präpariert vor. Die Stuhlentleerung geht normal vor sich. Multiple Schweißdrüsenabscesse in beiden Axillen.

Im weiteren Verlaufe der Krankheit tritt im Objektivbefunde wenig Änderung mehr ein. Im Dauerbade reinigte sich allmählich die große Gangränhöhle, ohne daß aber Granulationsbildung einsetzte. Die Pat. magerte rapid fast bis zum Skelett ab und es entwickelte sich schließlich das Bild einer Sepsis mit mehr und mehr nachlassender Herztätigkeit und zunehmendem Kräfteverfall. Am 6. X. trat Exitus letalis ein.

Sektionsbefund.

(Pathologisch-Anatomisches Institut.)

Leichendiagnose: Ausgedehnte Weichteilnekrose am Gesäß. Subcutaner Absceß in der r. Glutäalgegend. Zahlreiche Stellen von Decubitus an Rumpf und Gliedmaßen. Chronische adhäsive Pleuritis. Fettige Degeneration des Herzmuskels. Fettige Muskatnußleber. Amyloid der Milz. Nierencyste links. Anthrakose der Bifurkations- und Peribronchialdrüsen.

1,48 m große weibliche Leiche in sehr schlechtem Ernährungszustande. Totenstarre bestehend, Totenflecken in mäßiger Zahl an abhängigen Partien vorhanden. Pupillen weit, nicht entrundet. Cornea nicht getrübt. Am Gesäß befindet sich ein ausgedehnter Weichteildefekt, an dem seitlich die Glutaei bloßliegen, während hinten oben das Steißbein vorliegt, in der Tiefe des unteren Abschnitts das Rectum mit dem Anus erscheint. Nur an den Rändern des riesigen Weichteildefektes befinden sich Granulationen. Kleinerer Epitheldefekt befindet sich über der r. Schultergräte in Münzengröße. Über dem r. Trochanter ein Weichteildefekt von etwa Fünfmarkstückgröße, in welchem der Knochen bloßliegt. Kleinere Hautdefekte über dem r. Processus spinosus post. infer. der r. Ferse. Kleinere Sugillationen an beiden Knien und über dem oberen Drittel des l. Schienbeins. Beim Durchschneiden der r. Glutäalmuskulatur entleert sich eine größere Menge gelblichgrünen Eiters. Haut und Schleimhäute blaß. Unterhautfettgewebe geschwunden. Muskulatur von blaß-braunroter Farbe, mäßig entwickelt.

Bauchsitus: Nach Eröffnung der Bauchhöhle überragt die Leber den r. Rippenbogen um 2 Querfinger. Der übrige Bauchinhalt ist von dem wenig fettreichen Netz bedeckt. Coecum mit Wurmfortsatz, Nieren an normaler Stelle vorhanden, ebenso Organe des kleinen Beckens. Zwerchfellstand r. oberer Rand der IV. Rippe, l. unterer Rand derselben.

Brusthöhle: Rippenknorpel gut schneidbar. Manubrium sterni gegen Corpus gut beweglich. Lungen beiderseits gut zurückgesunken, leichte strangförmige Verwachsungen mit dem Zwerchfell. Herzbeutel ziemlich fettreich, enthält etwa 1 Teelöffel klarer gelber Flüssigkeit. R. Vorhof mäßig gefüllt. Lungen: klein, blaß, an beiden Spitzen geringe narbige Einziehungen. L. Oberlappen

von blaßrosa Farbe, Unterlappen etwas blutreicher, sonst o. B. R. Lunge entsprechender Befund. Herz: von normaler Größe. Wenig epikardiales Fettgewebe. Auf dem Durchschnitt Muskulatur schlaff, von fahl-braunroter Farbe. Ostien von normaler Durchgängigkeit. Endokard überall glatt und spiegelnd. Klappen zart und glatt. Foramen ovale geschlossen. Kranzgefäße o. B. Aorta zeigt mehrere bis linsengroße weißlich-gelbe Einlagerungen der Intima von weicher Konsistenz. Lymphatischer Rachenring o. B. Oesophagusschleimhaut blaß. Aditus laryngis, Kehlkopf und Trachea o. B. Bifurkationsdrüsen zeigen schwärzliche Einlagerungen, ebenso Peribronchial- und Peritrachealdrüsen. Schilddrüse o. B.

Bauchhöhle: Leber von normaler Größe, vergrößert im Dickendurchmesser, von derber Konsistenz, auf dem Durchschnitt von braunroter Farbe, deutliche Läppchenzeichnung, Peripherie der Läppchen von gelblicher Farbe. Gallenblase o. B. Milz 14 : 7 : 4. Kapsel verdickt, Organ von derber Konsistenz, auf dem Durchschnitt von fleischroter Farbe. Follikel etwas glänzend. Deutlich hervortretend, Mark nicht abstreifbar. Amyloidreaktion unbestimmt. Pankreas o. B. L. Niere: von normaler Größe, Kapsel gut abziehbar, Oberfläche glatt. Auf dem Durchschnitt von blaß-braunrosa Farbe. Nierenbecken und Ureter nicht erweitert. R. Niere: Kapsel gut abziehbar bis auf eine Stelle auf der Höhe der Konvexität. Dort mit der Unterlage verwachsen. Auf dem Durchschnitt zeigt sich eine etwa kirschkernegroße Cyste, sonst gleicher Befund wie links. Blase o. B. Uterus klein. Adnexe o. pathol. B. Ovarien enthalten mehrere kleine Cysten. Im l. parovarialen Gewebe eine gestielte, etwa erbsengroße Cyste. Magen von normaler Größe. Schleimhaut o. B. Pylorus stark kontrahiert. Duodenum und Papille o. B., ebenso Dünndarm und Dickdarm.

Kopfhöhle ohne besonderen pathologischen Befund.

Fassen wir den Verlauf der Erkrankung in vorliegendem Falle kurz zusammen, so erhielt ein an Lues II erkranktes 21-jähriges Mädchen, welches außerdem Erscheinungen einer spinalen Muskelatrophie zeigte, innerhalb von 3 Wochen 5 Injektionen von insgesamt 1,0 Silbersalvarsan, 2 Injektionen Sulfoxylat (0,4) und im Anschluß daran noch 0,3 Neosalvarsan. Die Patientin vertrug die Silbersalvarsaneinspritzungen auffallend schlecht und bekam regelmäßig nach denselben höheres Fieber und heftige Kopfschmerzen. Nach der 5. Injektion (0,25 Silbersalvarsan) trat an den Extremitäten ein rasch wieder vorübergehendes urticarielles Exanthem auf. Die darauffolgende Sulfoxylatinjektion wurde anstandslos und gut vertragen, dagegen löste die nächste Silbersalvarsaninjektion abermals beträchtliche Kopfschmerzen sowie ein diffuses scarlatini-formes Exanthem aus. Da das Silbersalvarsan stets schlecht vertragen worden war, wurde schließlich von der weiteren Anwendung dieses Präparates Abstand genommen und Neosalvarsan in geringer Dosis (0,3) verabreicht. Obwohl diese Injektion ohne Temperaturerhöhung und ohne Störungen des Befindens sehr gut vertragen wurde, trat am darauffolgenden Tage an den Extremitäten wieder ein ausgebreitetes scarlatini-formes Exanthem auf, welches aber nicht wie gewöhnlich bald wieder verschwand sondern bestehen blieb. Innerhalb von 6 Tagen entwickelte sich dasselbe dann zu einer universellen nässenden Dermatitis, welche

bei lang dauerndem hohem Fieber mit starken Ödemen des Gesichts und der Extremitäten einherging und einen sehr schweren, schließlich letal endigenden Verlauf nahm. Als Komplikationen der Dermatitis sind eine ausgedehnte, weit in die Tiefe reichende Haut- und Weichteilgangrän in der Damm- und Analgegend zu erwähnen, ferner noch kleinere Hautnekrosen an verschiedenen Körperstellen, Schweißdrüsenabscesse, Furunculose und sehr starke Abmagerung. Dauer der Erkrankung 8 Wochen. Tod an Sepsis, welche von der großen Gangränhöhle ihren Ausgang nahm.

Fall 3. O. Luise, 28 Jahre. Latente Lues.

Infektion Februar 1916. Bisher keine spezifische Behandlung. Seit Juni 1919 häufige und starke Kopfschmerzen sowie öfters Schwindelgefühl. Infolge der dauernden Kopfschmerzen sehr nervös geworden. Da WaR. stark positiv ausgefallen war, wurde Pat. von ihrem Arzte klinischer Behandlung überwiesen. Gewicht 67 kg. Mittelgroß, kräftig gebaut, guter Ernährungszustand.

Behandlung:

Datum	Dosierung	Körpertemperatur
30. IX. 1919	Silbersalvarsan 0,15	37,3
3. X. 1919	Silbersalvarsan 0,2	37,5
7. X. 1919	Silbersalvarsan 0,2	37,5
10. X. 1919	Sulfoxylat 0,2	37,3
14. X. 1919	Silbersalvarsan 0,25	37,9
17. X. 1919	Sulfoxylat 0,3	37,5
21. X. 1919	Silbersalvarsan 0,25	37,9
24. X. 1919	Silbersalvarsan 0,25	37,9

Abgesehen von der Sulfoxylatinjektion am 10. X., nach welcher über stärkere Kopfschmerzen von der Pat. geklagt wurde, verliefen alle übrigen Injektionen reaktionslos, ohne irgendwelche unangenehmen Folgeerscheinungen und wurden sehr gut vertragen. Am 26. X., 2 Tage nach der letzten Einspritzung klagte Pat. über stärkeren Brechreiz, Magenbeschwerden und Übelkeit. Sondenuntersuchung des Magens wurde verweigert. Da Übelkeit und Magenstörungen mehrere Tage anhielten, wünschte Pat. keine weitere Behandlung mehr und wird deshalb am 29. X. aus der klinischen Behandlung entlassen.

Am 10. XII. 1919 wird Pat. in schwerkrankem Zustande wieder in die Klinik eingeliefert. Bei ihrer Aufnahme macht sie folgende Angaben: Bei der Heimreise am 29. X. habe sich während der Bahnfahrt unter Frost schweres Krankheitsgefühl eingestellt. Das Gesicht sei dabei plötzlich ganz rot geworden und heftig angeschwollen. In schwerkrankem Zustande sei sie nachts bei ihrer Schwester angekommen. Erst nach 2 Tagen, während welcher sie dauernd zu Bette liegen mußte, habe sie die Weiterreise zu ihrer Mutter antreten können. Zu Hause angekommen habe sie sich sofort wieder ins Bett begeben müssen. Im Verlaufe weniger Tage sei sie dann am ganzen Körper krebsrot geworden und die Haut habe zu nassen anfangen. Nach etwa 14 Tagen sei der ganze Körper mit Ausnahme der Beine stark angeschwollen und sie habe sich sehr bald auflegen. Die beiden Augen seien stark entzündet gewesen und am l. Auge habe sie heftige Schmerzen bekommen. Infolge furchtbarer Schmerzen am ganzen Körper habe sie dauernd unter Morphinwirkung gehalten werden müssen. Von ihrem Arzte sei sie mit Salben und innerlichen Mitteln behandelt worden.

Befund bei der Aufnahme: Pat. macht sehr schwerkranken Eindruck und ist gegenüber ihrem früheren Aufenthalte in der Klinik gewaltig abgemagert. Die früher blühend ausschende Person befindet sich jetzt in sehr elendem, kachektischem Zustande und ist nicht wiederzuerkennen. Die Haut des Körpers, einschließlich der des Gesichts ist stark braun pigmentiert und weist Bronzeton auf. Auf dem behaarten Kopfe und im Gesicht starke kleinförmige Abschuppung, während am übrigen Körper, besonders an den Unterextremitäten großlamellöse Abschuppung besteht. Auf der Haut des ganzen Körpers finden sich lange streifenförmige oberflächliche rhagadiforme Einrisse. Die Beine sind stark ödematös geschwollen. Eine genaue Untersuchung der inneren Organe ist wegen des überaus elenden Zustandes der Pat. nicht möglich. Am Herzen ist über allen Ostien ein blasendes systolisches Geräusch zu hören. Die Herztätigkeit ist beschleunigt, der Puls klein und schwach, aber regelmäßig. Urin und Stuhl werden unwillkürlich entleert. Der mittels Katheter gewonnene Urin ist frei von Eiweiß und Zucker. In der Mitte des l. Auges zeigt sich ein großes, durchgebrochenes Hornhautgeschwür. Beiderseits starke Conjunctivitis. Das Sehvermögen auf dem l. Auge ist fast vollständig erloschen. R. Auge noch intakt. Über der Kreuzbeingegend ein ungefähr taubengroßer, weit in die Tiefe reichender Decubitus. Pat. kommt sofort ins Dauerbad.

14. XII. Starkes Defluvium capillitii. Pat. klagt über heftige Schmerzen und starkes Spannungsgefühl der Haut am ganzen Körper. Starke Schafflosigkeit. Im Objektivbefund keine wesentliche Veränderung. Nur die Ödeme an den Unterextremitäten gehen langsam zurück. An einzelnen Stellen des Stammes scheint sich die Pigmentation etwas aufzuhellen. Temperatur um 38°.

17. XII. Allgemeinbefinden etwas besser, jedoch hält die Schafflosigkeit noch an. Die Schwellung der Unterextremitäten ist jetzt beträchtlich zurückgegangen. Das große Decubitusgeschwür hat sich ziemlich gereinigt und beginnt an den Randpartien zu granulieren. In der beiderseitigen Trochantergegend haben sich, obwohl Pat. im Dauerbad liegt, neue Decubitusgeschwüre gebildet. Die Schuppung auf dem behaarten Kopfe und im Gesicht läßt nach, während an den Unterextremitäten und besonders an den Füßen noch reichliche großlamellöse Abschuppung zu konstatieren ist. Urin frei von Eiweiß und Zucker. Unter Digitalistherapie ist die Herztätigkeit besser geworden. Puls jetzt ziemlich kräftig und regelmäßig. Die Geräusche am Herzen sind zwar noch vorhanden, aber nicht mehr so deutlich wie früher zu hören.

20. XII. Ausgesprochene Besserung des Befindens zu konstatieren. Besonders das Subjektivbefinden hat sich in letzter Zeit sehr gehoben. Schlaf beginnt sich einzustellen. Die Ödeme sind sämtlich verschwunden. Die Decubitalgeschwüre zeigen gute Heilungstendenz und reichlich üppige Granulationsbildung. Schuppung wenig verändert.

27. XII. Subjektiv wie objektiv weitere wesentliche Besserung. Pat. hat in letzter Woche sichtlich an Gewicht zugenommen. Dasselbe ist freilich immer noch 30 Pfund geringer als im Oktober. Die Pigmentation der Haut verschwindet langsam. Die rhagadiformen Einrisse der Haut haben sich fast durchweg wieder epithelisiert. Die Haut selbst ist glatt und glänzend. Schuppung jetzt nirgends mehr vorhanden. Das Uleus corneae des l. Auges nahezu vernarbt. Sehvermögen desselben fast vollständig erloschen. Nur direkt einfallender starker Lichtschein wird noch gesehen. Kopfhaare fast sämtlich ausgefallen.

Von jetzt ab erholt und kräftigt sich die Pat. zusehends von Tag zu Tag. Bei der Entlassung ist auch bereits wieder einsetzendes Haarwachstum zu verzeichnen. Auffallend war noch in der Rekonvaleszenz das Auftreten starker profuser Schweiß, welche durch keinerlei therapeutische Maßnahmen sich be-

Die Tiere haben eine zerkörnte, glatte, leuchtend gelbe, leicht rötliche Färbung, die mit der Zeit allmählich wieder in die ursprüngliche grüne Farbe übergeht, die durch das Alter zu einer ganz normalen Blauschwarz- und fast normalen Farbe bekommen.

Die in diesem Falle liegt eine schwere Heisterkrankung durch Silber-
schleichen vor. Das Zittern der Kräfte geht in ein völliges Ersinken
über, die kochliche Mühsal stellt sich ein, von 2 Tagen 6 Silber-
schleichen genommen (= 12) und 2 Kochsalzpräparate (= 6). Die
Krankheit verläuft ohne Fiebererscheinungen, aber die Kräfte sinken
sehr, auch eine besondere Vermehrung der Allgemeinschmerzen durch-
aus nicht festzustellen. Am 2 Tage nach der letzten Kochsalzpräparat-
gabe Fieber mit Temperatur 39,0, Zittern der Kräfte und Magenbeschwerden,
weshalb die Behandlung der Fiebererkrankung mit einer Behandlung abgebrochen
wurde. Nach weiteren 3 Tagen stellte sich unter Fieber und hoch-
gradigen Kräfteverluste eine Erleichterung und Besserung des Zustands
ein, so wurde auch am 4. Tage eine gute Besserung mit starker Odemen-
bildung, welche besonders an der Brust bemerkbar war, welche sehr
deutlich am 4. Tage. Als Komplikation dieser Heisterkrankung
mit zu erwähnen. Die Erkrankung wurde Complicata mit einem großen
Tumor der Schilddrüse, der die Heisterkrankheit am 1. Tage.
Die Heisterkrankheit wurde Heisterkrankheit, hochgradige Abmagerung
und großes Zittern der Kräfte. Dauer der Erkrankung 3 Monate.

Fall 4. S. Marie, 22 Jahre. Lues II. Condylomata lata. Schleimhaut-
tubercula.

Gewicht 46 kg. Kleine Statur, kräftig gebaut, mittlerer Ernährungszustand.

Relevé d'usage:

Year	Month	Location	Number of specimens	Number of specimens
19. XII. 1919	Belarus	0,15	37,3	
23. XII. 1919	Belarus	0,2	37,9	
27. XII. 1919	Belarus	0,2	37,9	
30. XII. 1919	Belarus	0,2	37,4	
2. I. 1920	Belarus	0,2	37,3	
8. I. 1920	Belarus	0,2	37,4	

Die einzelnen Injektionen wurden durchweg sehr gut, ohne Temperaturerhöhung und irgendwelche Nebenerscheinungen oder Störungen des Allgemein-

[illegible]

seite der Oberschenkel befallen. Hier ist die Haut in großer flächenhafter Ausdehnung hellrot verfärbt und weist wie an den übrigen Körperstellen dichtstehende kleinste Bläschen und Knötchen auf. An den Unterschenkeln finden sich nur vereinzelte Gruppen lebhaft geröteter Bläschen. Stärkere Hautveränderungen finden sich dann noch auf der Streckseite der Arme. Hier zeigt der Ausschlag große Ähnlichkeit mit Morbilli. Abgesehen von stärkerem Spannungsgefühl und Juckreiz der Haut ist das Allgemeinbefinden nicht beeinträchtigt.

Sofort Venae sectio. Es werden 270 ccm Blut entnommen. Danach Infusion von 1 l physiologischer Kochsalzlösung, welcher 10 Tropfen Suprarenin zugesetzt wurden. Danach Temperaturanstieg bis 40,1°.

8. I. Im Laufe des Tages fällt die Temperatur wieder zur Norm ab. Allgemeinbefinden gut. Im Gesicht hat das Exanthem heute auch die Augenbrauengegend ergriffen. An den Armen, Oberschenkeln und am Abdomen hat das Exanthem an Ausbreitung zugenommen und urticariellen Typus angenommen. Diffuse Rötung der Haut beider Unterschenkel. Nirgends Nässen. Behaarter Kopf frei. Urin ohne Eiweiß und Zucker.

Therapie: Zinktrockenpinselung.

9. I. Weitere Ausbreitung des Exanthems im Gesicht, am Hals, Rücken, Abdomen und an den Extremitäten. Dasselbe trägt auch heute noch an vielen Stellen urticariellen Typus. Kein Nässen. Temperatur normal. Allgemeinbefinden dauernd ungestört.

12. I. Das Exanthem hat während der letzten Tage weitere Fortschritte gemacht und mit Ausnahme des behaarten Kopfes jetzt die Haut des ganzen Körpers ergriffen, so daß das Bild einer universellen Dermatitis gegeben ist. Der Farbenton ist im Gesicht und am Stamm hochrot, während er an den Extremitäten mehr dunkel livid wird. Die Bildung massenhafter miliarer Bläschen ist überall deutlich erkennbar. Dieselben sind aber unter Zinktrockenpinselung an vielen Stellen schon eingetrocknet. Zu Nässen ist es nirgends gekommen. An den Handrücken beiderseits geringes Ödem. An den Fußrücken ist es zur Bildung größerer Blasen gekommen.

16. I. Die Rötung geht jetzt überall zurück. An einzelnen Stellen setzt bereits kleinlamellöse Schuppung ein. Kein Nässen. Urin dauernd normal.

27. I. Bei dauernd ganz normaler Temperatur hat sich der Zustand von Tag zu Tag gebessert. Durchweg kleinlamellöse Schuppung. Die Rötung ist einer braunen Pigmentation der Haut gewichen. Einzelne Hautstellen zeigen schon wieder normales Aussehen.

8. II. Kleinlamellöse Schuppung ist immer noch in geringem Grade vorhanden. Die Haut fühlt sich sehr trocken und rauh an. WaR. — — —. Innerer Organbefund stets normal. Pat. wird geheilt entlassen.

In vorliegendem Falle erhielt ein 22jähriges, an sekundärer Lues erkranktes aber sonst gesundes und kräftiges Mädchen innerhalb von 19 Tagen 6 Injektionen von Silbersalvarsan (1,15), welche durchweg sehr gut, ohne Temperatursteigerungen oder irgendwelche andere Nebenerscheinungen vertragen wurde. Ohne prämonitorisches Symptom stellte sich am Tage nach der letzten Injektion unter hohem Fieberanstieg ein Exanthem im Gesicht, am Rücken, Abdomen und an den Extremitäten ein, welches sich im weiteren Verlauf von 4 Tagen zu einer universellen Dermatitis entwickelte. Ohne daß es zu Nässen kam und ohne Komplikationen und wesentliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens heilte die Erkrankung nach 4wöchiger Dauer ab. Viel-

leicht ist der mildere Verlauf in diesem Falle darauf zurückzuführen, daß sofort nach Ausbruch des Exanthems eine Venae sectio und im Anschluß daran eine Kochsalzinfusion mit Suprareninzusatz gemacht wurde.

Fall V. G. Friedrich, 27 Jahre. Lues II. Maculo-papulöses Syphilid. Condylomata lata. Innere Organe o. B.
Größe 1,65 m. Gewicht 56 kg.

Behandlung.

Datum	Dosierung	Körpertemperatur
6. I. 1920	Silbersalvarsan 0,1	38,1
9. I. 1920	Silbersalvarsan 0,2	37,9
13. I. 1920	Silbersalvarsan 0,25	37,8
16. I. 1920	Silbersalvarsan 0,25	37,1
20. I. 1920	Silbersalvarsan 0,25	ambulant behandelt
23. I. 1920	Silbersalvarsan 0,25	„
27. I. 1920	Silbersalvarsan 0,3	„
30. I. 1920	Silbersalvarsan 0,3	„

Pat. hatte sämtliche Injektionen vorzüglich ohne die geringsten Nebenerscheinungen oder Beschwerden vertragen. Abgesehen von leichter Fiebersteigerung im Anschluß an die 1. Injektion wurden sonst nie mehr Temperaturerhöhungen beobachtet.

31. I. Plötzlich auftretendes Fieber. Pat. fühlt sich recht elend und matt.

1. II. Intensiver Juckreiz an beiden Handinnenflächen und Fußsohlen.

2. II. Der Juckreiz an Händen und Füßen hält unvermindert an. Körpertemperatur 39,9°. Zugleich stellen sich heftige Schluckbeschwerden ein.

3. II. Während der Nacht Auftreten eines äußerst heftig juckenden Ausschlages auf der Brust. Da sich derselbe im Laufe des Tages dann rasch über große Teile des Körpers ausbreitete, trat Pat. in klinische Behandlung.

Befund bei der Aufnahme in die Klinik.

Temperatur 39,4°. Kräftig gebauter Mann in ziemlich gutem Ernährungszustand mit gesunden inneren Organen. Auf der lebhaft geröteten I. Tonsille ein gut bohnen großer weißer Belag. Ein etwas kleinerer ebensolcher Belag auf der r. Tonsille. Es besteht eine fast über den ganzen Körper ausgebreitete Dermatitis von verschiedener Intensität an den verschiedenen Körperstellen. Am Stamm und an den Oberschenkeln zeigt der Ausschlag scarlatiniformes Aussehen. Auf der intensiv geröteten Haut treten die Follikel scharf hervor. Die stärksten Veränderungen finden sich auf den Streckseiten der Hände und Arme ausgeprägt. Hier sind auf lebhaft geröteter Haut massenhaft bis stecknadelkopfgroße Bläschen zu konstatieren, welche an den Händen die Neigung zum Konfluieren zu größeren Blasen erkennen lassen. Auch in der beiderseitigen Glutäalgegend sieht man auf stark geröteter Basis massenhaft miliare Bläschen, welche teilweise noch in kleineren oder größeren Herden gruppiert stehen, teilweise auch schon flächenhafte Ausdehnung angenommen haben. Im stark geröteten Gesicht haben sich zahlreiche größere Blasen gebildet. Ödem beider Augenlider. An beiden Handtellern und Fußsohlen überaus intensive Rötung der Haut, welche hier samtartiges Aussehen angenommen hat. An diesen Stellen auch sehr lästiger Juckreiz. Ödem des Praeputiums und Penis. Urin ohne Eiweiß und Zucker. Therapie: Gesicht Moronalkompressen, übriger Körper Zinktrockenpinselung.

4. II. Das Exanthem hat auf Brust, Abdomen und Rücken noch weitere Ausdehnung angenommen. Insbesondere sind die einzelnen erythematösen Herde zu größeren Flächen verschmolzen. Während an den Extremitäten keine wesentliche Veränderung des Exanthems sich konstatieren läßt nimmt der Ausschlag im Gesicht an Intensität zu. Neben Bildung weiterer größerer Blasen Näszen und Krustenbildung.

6. II. Während am 4. und 5. II. die Temperatur Schwankungen um 38° aufwies, ist dieselbe heute zur Norm abgefallen. Exanthem an den Beinen beträchtlich schon zurückgegangen. Auch am übrigen Körper beginnt das Erythem bereits abzublassen. Am auffälligsten ist die Besserung auf den Streckseiten der Oberextremitäten, welche zu Beginn am stärksten befallen waren. Die Lidödeme sind geringer geworden, dagegen ist das Ödem des Penis noch unverändert. Im Gesicht Näszen und Krustenbildung. Schmerzhaftes Anschwellen der beiderseitigen Leistenröten.

8. II. Die am 6. II. anscheinend einsetzende Besserung hat nicht angehalten, vielmehr hat sich der Zustand verschlimmert. Wieder stärkere Rötung der Haut. Das am Stamm in seinem Aussehen an Scarlatina erinnernde Erythem hat sich jetzt über den ganzen Körper ausgebreitet und bietet das Bild universeller Dermatitis. Das Näszen hat vom Gesicht auf den Hals übergreifen. Der Belag auf beiden Tonsillen ist verschwunden, jedoch ist noch geringe Rötung vorhanden. Furunkelbildung am r. Oberschenkel.

9. II. An einzelnen Stellen setzt in geringerem Grade kleinlamellöse Schuppung ein. Im Gesicht und am Hals starkes Näszen. Auch die Streckseiten beider Oberschenkel und die Glutäalgegend beginnen seit heute zu näszen.

11. II. Während seit 6. II. die Temperatur vollständig normal gewesen war, steigt dieselbe heute auf $38,5^{\circ}$ an. Pat. klagt erneut über Schluckbeschwerden. Wieder stärkere Rötung und Schwellung der Tonsillen, aber kein Belag. Außer an den bereits erwähnten Hautpartien ist stärkeres Näszen nun auch an den Vorderarmen und der Beugeseite der Oberschenkel aufgetreten. Im Gesicht hält starkes Näszen und Krustenbildung am Kinn, an der Oberlippe und in der Umgebung der Augen an. Augenlider und Umgebung der Augen ödematös geschwellt, heftige beiderseitige Conjunctivitis. Pat. kommt ins Dauerbad.

15. II. Seit gestern ist die Temperatur wieder zur Norm abgefallen. Die Haut des ganzen Körpers ist noch diffus und stark gerötet. An den Unterextremitäten, den Vorderarmen, auf Brust und im Gesicht beginnt sich die Epidermis in größeren und kleineren Lamellen abzustoßen. Das Näszen im Gesicht hat nachgelassen, jedoch setzt solches jetzt am Hinterkopf ein. An den Extremitäten und in der Glutäalgegend besteht Näszen noch weiter. Furunculose in der Gegend des Mons veneris.

19. II. Abgesehen vom Hinterhaupt hat jetzt das Näszen an allen übrigen Stellen nachgelassen. An den Handtellern und Fußsohlen stößt sich die Epidermis in großen Lamellen ab, sonst am ganzen übrigen Körper mehr kleinlamellöse Abschuppung. Auch die diffuse Rötung blaßt jetzt deutlich ab. Besserung der Conjunctivitis. Ausfallen der Cilien und Augenbrauenhaare. Defluvium capilitii. Ziemlich reichliche Furunkelbildung in der Genital- und Inguinalgegend.

28. II. Von Tag zu Tag sichtlich fortschreitende Besserung. Nirgends mehr Näszen. Abschuppung hält an. Die Rötung ist jetzt überall verschwunden. An deren Stelle ist leichte Braunpigmentation der Haut getreten. Allgemeinbefinden gut. Furunculose gebessert. Dagegen ist eitrige Folliculitis und Absceßbildung am Hinterhaupt neu entstanden.

15. III. Schuppung nur noch in geringem Grade vorhanden. Auf Rücken und Brust zeigen größere Hautpartien schon wieder ganz normales Aussehen.

Die Furunculose in der Genitoceural- und Glutäalgegend kann als geheilt gelten, dagegen ist die Folliculitis des Kopfes ziemlich hartnäckig. Conjunctivitis nahezu abgelaufen. Pat. erholt sich zusehends. Rasche Gewichtszunahme.

26. III. Die Haut zeigt jetzt fast allgemein wieder normale Farbe. Sie fühlt sich aber sehr trocken und spröde und infolge stärkerer Hyperkeratose der Follikel wie ein Reibeisen an. Starker Haarausfall am Kopfe und in der Bartgegend. An einzelnen Stellen noch geringe feine Abschuppung. WaR. —. Urin stets frei von Eiweiß und Zucker. Ebenso innerer Organbefund stets normal. Entlassung aus klinischer Behandlung.

Es handelt sich in diesem Falle um einen 27jährigen an sekundärer Lues erkrankten, aber sonst gesunden und kräftigen Mann, welcher innerhalb von 25 Tagen 8 Silbersalvarsaninjektionen (1,9) erhielt, welche sämtlich ohne die geringsten Störungen des Befindens oder irgendwelche Nebenerscheinungen vorzüglich vertragen wurden. Am Tage nach der letzten Injektion machte sich Fieber und stärkeres Krankheitsgefühl geltend. Am 2. Tage stellte sich intensiver Juckreiz an beiden Handinnenflächen und Fußsohlen ein, welcher weiterhin anhielt. Außerdem entwickelte sich an diesen Stellen intensive Rötung. Am 3. Tage kam es unter höherem Temperaturanstieg zu einer Angina mit weißem Belag auf beiden Tonsillen und am 4. Tage entwickelte sich an verschiedenen Stellen des Körpers ein scarlatiniformes Exanthem, welches im Verlaufe von weiteren 4 Tagen zu einer universellen nässenden mit Ödemen der Augenlider und des Penis einhergehenden Dermatitis führte. Als Komplikationen traten starke Conjunctivitis, starker Haarausfall und Furunculose hinzu. Dauer der Erkrankung 8 Wochen.

Nach dem vor kurzem durch Meirowsky veröffentlichten Bericht der Salvarsankommission des allgemeinen ärztlichen Vereins in Köln, welcher sich auf ein Beobachtungsmaterial von 225 780 Injektionen mit Alt-, Natrium- und Neosalvarsan bezieht, betrug die Gesamtzahl der dabei gemeldeten Hautschädigungen 48 (25 Frauen und 22 Männer, darunter 5 Todesfälle).

Bei dieser Zahl handelt es sich in 14 Fällen um schwere, fieberhafte, über mehrere Wochen sich hinziehende, exfoliative, nässende Dermatitis. 8 Fälle, welche mit mehrtägigen Temperatursteigerungen verbunden waren und deren Krankheitsverlauf 1—2 Wochen dauerte, werden als mittelschwere Fälle aufgeführt, während bei dem Reste von 26 Fällen nur ganz leichte flüchtige Exantheme, Erytheme von kurzer Dauer, urticarielle oder scarlatiniforme Exantheme in Betracht kommen. Somit entfällt 1 Fall von Hautschädigung überhaupt auf 4703 Injektionen und 1 Fall universeller nässender Dermatitis auf 16 127 Injektionen. Vergleichen wir damit unsere Beobachtungen bei der Behandlung mit Silbersalvarsan so trifft 1 Fall allgemeiner Hautschädigung auf 222 Injektionen und 1 Fall nässender universeller Dermatitis auf nur 400 Injektionen. Es wäre also bei Zugrundelegung unseres Materials die

Neigung zur Entstehung von Dermatitis nach Silbersalvarsan viel größer (40 mal so groß) als bei den übrigen Salvarsanpräparaten, was ebenfalls aus den schon zahlreich in der Literatur vorliegenden Mitteilungen über Dermatitis nach Silbersalvarsan geschlossen werden darf und sich auch sonst mit unseren Erfahrungen deckt, da wir bei vielen Tausenden von Injektionen mit Neosalvarsan niemals eine schwerere Dermatitis auftreten sahen.

Wenden wir uns eingehenderer kritischer Betrachtung der beschriebenen Dermatitis zu, so muß hervorgehoben werden, daß der tödliche Verlauf bei Fall 2 hätte vermieden werden können. Da die Patientin die Silbersalvarsaninjektionen, welche regelmäßig von Fieberanstiegen und heftigen Kopfschmerzen begleitet waren, durchweg sehr schlecht vertrug, hätte von weiterer Darreichung des Mittels Abstand genommen werden sollen, zum mindesten hätten nur ganz kleine Dosen in Anwendung gebracht werden dürfen. Vor allem aber hätte nach unseren jetzigen Kenntnissen über die Verhütung von Salvarsan-dermatitis das wenn auch nur flüchtige Exanthem nach der 5. und 7. Injektion als Warnung dienen müssen, die Silbersalvarsantherapie noch weiter fortzusetzen. Im Gegensatz zu diesem Falle traten bei den anderen 4 Fällen keinerlei prämonitorische Anzeichen für eine zu befürchtende Dermatitis in Erscheinung. Die Einspritzungen wurden von den betreffenden Patienten sämtlich ganz reaktionslos und ohne Temperaturerhöhungen vertragen und aus dem — einmal nach der 6., dreimal nach der 8. Injektion — auftretendem Exanthem entwickelte sich dann stets rasch das geschilderte schwere Krankheitsbild einer universellen Dermatitis. Bei Fall 1 würde die unangenehme Komplikation vielleicht verhütet worden sein, wenn die an Tabes dorsalis erkrankte Frau noch geringere Dosen erhalten hätte als dies in Berücksichtigung ihres Leidens schon der Fall gewesen war. Dreyfus hat auf die schlechte Verträglichkeit des Silbersalvarsans bei Tabikern besonders hingewiesen, für welche sich nur ganz geringe Dosierungen eignen und welche selbst bei einschleichender Therapie die sonst gebräuchliche Einzelgabe von 0.25 fast niemals vertragen, während bei Paralytikern hinwiederum große Dosen anstandslos gegeben werden können. Eine Bestätigung dieser Ansicht bringen die therapeutischen Versuche Siolis, welcher Paralytikern bis zu 10 g Gesamtmenge Silbersalvarsan injizierte und dabei nur zweimal Exantheme auftreten sah. Inwieweit vielleicht auch bei unseren übrigen Fällen die Dermatitis vermeidbar gewesen wäre, soll später noch erörtert werden.

Es wäre dann weiter die Frage zu prüfen, ob unsere sämtlichen Dermatitis auf das Schuldkonto des Silbersalvarsans zu setzen sind. Einwandfreie Silbersalvarsanschädigung liegt bei den Fällen 4 und 5 vor, welche nur mit Silbersalvarsan allein behandelt wurden. Weniger

klar liegen die Verhältnisse bei den übrigen 3 Fällen, bei welchen eine kombinierte Silbersalvarsan-Sulfoxylatkur durchgeführt wurde. Am meisten kommt eine Sulfoxylat-schädigung bei Fall 1 in Betracht, da Patientin im Anschluß an 6 Silbersalvarsaninjektionen 2 Sulfoxylat-spritzen in Stägigem Intervall bekam und erst 4 Tage nach der 2. Sulfoxylat-spritze sich dann die Dermatitis entwickelte. Bis zum Auftreten der ersten Hauterscheinungen waren also seit der letzten Silbersalvarsaninjektion 14 Tage verflossen. Dagegen scheint bei Fall 2 und 3 mit größter Wahrscheinlichkeit das Silbersalvarsan die Ursache für die Entstehung der Dermatitis abgegeben zu haben. So wurde im Fall 2 das Sulfoxylat viel besser vertragen als das Silbersalvarsan und die ersten flüchtigen Exantheme stellten sich stets nur im direkten Anschluß an die Silbersalvarsaninjektionen ein. Auch bei Fall 3 trat die Hauterkrankung 5 Tage nach einer Silbersalvarsaneinspritzung auf.

Vollständig wird sich ja die Frage, welches von beiden Präparaten in den Fällen 1—3 als schuldiger Faktor anzusehen ist, nicht klären lassen. Nachdem aber die Behandlung hauptsächlich mit Silbersalvarsan durchgeführt wurde und in Berücksichtigung der eben angeführten Gesichtspunkte halten wir uns für berechtigt als ursächliches Moment für die Hautschädigungen das Silbersalvarsan ansprechen zu dürfen. Anfangs glaubten wir zwar, nachdem wir bei den ersten 800 Injektionen, bei welchen nur Silbersalvarsan allein zur Verwendung gelangte, niemals schwerere Hauterscheinungen konstatieren konnten, daß die Dermatitis dem Sulfoxylat zugeschrieben werden müßten oder doch zum mindesten, entsprechend auch der Ansicht von Hahn, die Kombination von Silbersalvarsan mit Sulfoxylat das Auftreten von Hauterscheinungen begünstige. Ist doch durch die Mitteilungen von Key, sowie von Bruck und Sommer der Nachweis erbracht, daß Sulfoxylat schwere nässende Dermatitis hervorrufen kann. Wir wendeten deshalb späterhin Sulfoxylat überhaupt nicht mehr an und behandelten nur noch mit Silbersalvarsan allein, ohne aber dadurch, wie die Fälle 4 und 5 zeigen, Dermatitis als Folgeerscheinung ausschalten zu können. Außerdem liegen noch Berichte über 9 Fälle universeller Dermatitis nach alleiniger Silbersalvarsantherapie vor (Bruck und Sommer, Dreyfus, Fabry, Gennerich, Kerl, Knopf und Sinn, Riecke, Zieler).

Was Krankheitsbild und -verlauf anlangt zeigen unsere Fälle große Ähnlichkeit untereinander und unterscheiden sich auch nicht wesentlich von den nach anderen Salvarsanpräparaten und Quecksilber beschriebenen Dermatitis. In unseren Fällen trat entweder im direkten Anschluß an eine Injektion oder bis 5 Tage nach einer solchen unter hohem Fieberanstieg ein Exanthem auf, welches zweimal ausgesprochen scarlatiniformen Charakter trug und sich in wenig Tagen universell über den ganzen Körper, den behaarten Kopf mit ein-

geschlossen, ausbreitete. In allen Fällen ging das Krankheitsbild mit Ödemen einher, welche sich im Gesicht sowie auf Hand- und Fußrücken am stärksten ausgeprägt fanden. In fast allen Fällen konnten wir sofort nach Ausbruch des Exanthems zahlreiche kleinste Bläschenbildung auf lebhaft geröteten Hautstellen konstatieren, während Pinkus als häufigen Befund bei der Salvarsandermatitis erhabene rote Stippchen in den Erythemherden erwähnt. Zwischen 2.—12. Tag sahen wir mit Ausnahme des leichter verlaufenden Falles 4 sonst regelmäßig Nässen sich einstellen, welches mit Vorliebe das Gesicht, die Extremitäten sowie sich berührende Hautstellen befiel und zwischen 11. bis 14. Tag pflegte dann Schuppung der Haut einzusetzen, welche sich nur in Fall 1 verzögerte, wo sie erst zu Beginn der 4. Krankheitswoche in Erscheinung trat. Erwähnenswerte Besonderheiten im Verlaufe bot Fall 5, bei welchem die Erkrankung mit einer Angina mit stärkerem weißem Belag einsetzte. Pinkus beschreibt solche Anginen als typisch für Salvarsandermatitis nach den früher üblichen intramuskulären Salvarsaneinspritzungen, bei welchen ungefähr 10 Tage nach der Salvarsaninjektion eine nekrotische Angina mit weißem Belag und hohem Fieber dem Ausbruch des Exanthems voranging. Als später dann die intramuskulären Injektionen durch die intravenösen ersetzt wurden kam dieser Beginn der Dermatitis aber kaum mehr zur Beobachtung. Bemerkenswert war bei diesem Fall ferner noch der am 2. Krankheitstage einsetzende heftige Juckreiz an beiden Handinnenflächen und Fußsohlen, welcher längere Zeit anhielt und dem erst später intensive Rötung der Haut an diesen Stellen folgte. Ganz ähnliche Erscheinungen konnten wir übrigens auch noch bei 2 Frauen beobachten, welche mit Silbersalvarsan behandelt wurden. Bei denselben trat ebenfalls an Handtellern und Fußsohlen nach prodromalem heftigem Juckreiz eine intensive Rötung der Haut auf, welcher nach Verlauf von etwa 10 Tagen eine stärkere lamellöse Abschuppung folgte. Daß in diesen beiden Fällen die Dermatitis auf die erwähnten Hautstellen lokalisiert blieb, darf wohl darauf zurückgeführt werden, daß die Silbersalvarsantherapie sofort abgebrochen wurde. In allen 3 Fällen zeigte die befallene Haut auffallend samtartiges Aussehen.

Auch die Folgeerscheinungen unserer Dermatitisfälle waren im großen ganzen die gleichen, wie sie uns schon von den Dermatitisiden im Anschluß an Salvarsan- und Quecksilberbehandlung bekannt sind. So konnten wir mit Ausnahme von Fall 4 als gewöhnliche Begleitsymptome der Krankheit Furunculose, Decubitus, Schweißdrüsenabscesse, starken Haarausfall und beträchtliche Abmagerung feststellen. In 3 Fällen kam es, was bei den anderen Salvarsandermatitiden bisher weniger beschrieben wurde, nach Ablauf des Krankheitsprozesses zu brauner Pigmentation der Haut, welche

in Fall 3 so hochgradig war, daß die Haut des ganzen Körpers Bronzeton wie bei Addisonscher Krankheit angenommen hatte. Auffallend waren bei Fall 1 und 3 die profusen Schweiß während der Rekonvaleszenz, welche wochenlang anhielten und sich jeder Therapie gegenüber refraktär verhielten. Zu Mitbeteiligung der Schleimhaut, und zwar in Gestalt hochgradiger Conjunctivitis kam es in Fall 3 und 5. In ersterem Falle gesellte sich außerdem noch ein großes perforierendes Hornhautgeschwür auf dem l. Auge hinzu, welches zu Verlust des Sehvermögens auf diesem Auge führte. Stärkere Conjunctivitis bei Silbersalvarsandermatitis wird auch von Fabry, Nägeli und Riecke erwähnt und selbst schwerere Ulcera corneae sind schon einigemal als Komplikationen bei Dermatitis in der Literatur verzeichnet. So berichten über je einen solchen Fall Bruck und Sommer nach Sulfoxylat, Hegner nach Neosalvarsan (0,45 + 0,6) und Zieler bei einer Quecksilberdermatitis nach 0,2 Kalomel.

Die schwerste Komplikation, welche wir zu Gesicht bekamen, bildete zweifellos in Fall 2 die ausgedehnte Haut- und Weichteilgangrän in der Damm- und Analgegend, wobei es zu einem riesigen Gewebsdefekt kam, welcher auch zur Todesursache für die Patientin wurde. Wenn auch kleinere Hautnekrosen in der Form eines Decubitus die häufigste Begleiterscheinung der Dermatitis bilden, so findet sich eine so ausgedehnte Gangrän wie in unserem Falle in der Literatur bisher noch nicht erwähnt. Nur Heller beschreibt einen ähnlichen Fall von männerfaustgroßem, bis auf die Dornfortsätze in die Tiefe reichendem Decubitus. Auffallend ist auch die Lokalisation dieser ausgebreiteten Nekrose. Während Decubitusgeschwüre an Hautstellen aufzutreten pflegen, welche einem länger dauernden Druck ausgesetzt sind, fällt diese Voraussetzung in unserem Falle fort. Ohne daß bei der Patientin ein hautschädigender Einfluß auf die Dammgegend nachgewiesen werden konnte, entwickelte sich spontan die oben geschilderte gewaltige Gangrän, welche nur in einer schweren Schädigung der den betreffenden Hautbezirk versorgenden Gefäße eine Erklärung findet. Eine solche dürfte am ersten der Arsenkomponente des Silbersalvarsans zuzuschreiben sein. Die Wirkung des Arsens im Organismus äußert sich bekanntlich in einer hochgradigen Erweiterung und Hyperämie des Capillargefäßsystems, und zwar besonders in dem Capillarsystem der Darm- und Magenschleimhaut. Aber auch im übrigen Körper macht sich diese Capillargefäßerweiterung geltend und hat sekundär ein oft erhebliches Sinken des Blutdruckes zur Folge, so daß die Blutzirkulation in beträchtlicher Weise geschädigt werden kann. Berücksichtigt man weiter, daß neben solcher Blutzirkulationsstörung das Arsen auch noch direkt schädigende Wirkung auf die Capillarwandungen ausüben kann, dann ließe sich wohl erklären, daß bei hochgradiger toxischer Arsenwirkung eine schwere

Ernährungsstörung einer Hautregion eintreten und dadurch Nekrose der Haut bedingt werden könnte.

Bevor wir zu dem wichtigsten Punkt in der Erörterung der Silbersalvarsandermatitis, nämlich der Möglichkeit einer Verhütung dieser äußerst unangenehmen Komplikation übergehen, wäre kurz auch noch die Frage der Ätiologie derselben als Folge toxischer Salvarsanwirkung zu streifen. Stern glaubt die Dermatitis auf Magen- und Darmstörungen zurückführen zu müssen, welche ihre Ursache in der Ausscheidung von Salvarsan auf der Magen- und Darmschleimhaut finden. Er nimmt an, daß es infolge einer Schädigung der Magen-Darmschleimhaut zur Resorption nicht genügend abgebauter Nahrungsstoffe kommt und diese plasmafremden Stoffe im Blute zirkulierend die Haut reizen und so Dermatitis erzeugen. Nach unseren Erfahrungen können wir uns dieser Auffassung nicht anschließen. Wenn auch Fall 3 Symptome deutlicher Magenstörung aufwies, so lagen doch bei den übrigen 4 Fällen nicht die geringsten subjektiven oder objektiven Störungen von seiten des Intestinaltrakts vor. Wir sind vielmehr geneigt, die Entstehung der Dermatitis als eine direkte Hautschädigung durch das Salvarsan anzuspreehen.

Wie schon angedeutet wurde, dürfte die wichtigste Frage die sein, inwieweit und ob überhaupt bei der Silbersalvarsantherapie eine Dermatitis verhütet werden kann. Gewiß nicht mit Unrecht bemerkt Pinkus: „daß das unberechenbare Auftreten der Dermatitis die große Furcht ist, welche das Salvarsan dem Therapeuten einflößt.“ Trotz des großen therapeutischen Wertes des Silbersalvarsans, welches sich nach unseren bisherigen klinischen Erfahrungen entsprechend auch der Ansicht der meisten Autoren, in der Behandlung der Syphilis dem Neosalvarsan sicher überlegen gezeigt hat und unter den Salvarsanpräparaten anscheinend eine überragende Stellung einnimmt, ist doch zu befürchten, daß gehäuftes Auftreten von Dermatitis viele Ärzte vor Verwendung dieses Präparates zurückschrecken lassen wird. Dies wäre aber äußerst bedauerlich, denn in dem Silbersalvarsan steht uns ein Mittel zur Verfügung, welches abgesehen von seiner Neigung zu Hautschädigungen weiter keine wesentlich die Gesundheit ungünstig beeinflussenden Nebenerscheinungen zeigt und durchweg eigentlich sonst recht gut vertragen wird.

Bei Durchsicht der bisher vorliegenden Veröffentlichungen über Dermatitis nach Silbersalvarsan gewinnt man die Überzeugung, daß manche Dermatitis wohl vermeidbar gewesen wäre, wie wir dies auch bei unserem Fall 2 zugeben müssen. Bei der Silbersalvarsantherapie muß eben selbst den geringsten Änderungen im Subjektiv- wie Objektivbefinden größte Beachtung geschenkt werden und als wichtigster Grundsatz sollte gelten, daß jedes auch noch so flüchtige Exanthem, welches

nach Applikation von Silbersalvarsan in Erscheinung tritt, zu größter Vorsicht mahnen und am besten wohl überhaupt als Kontraindikation für weitere Anwendung dieses Mittels angesehen werden muß. Weiter erheischen noch alle diejenigen Fälle größte Vorsicht, bei welchen — wenn wir vom Spirochätenfieber bei manifester Lues nach der ersten Injektion absehen — im Anschluß an die Einspritzungen Fiebersteigerungen auftreten. Ganz besondere Berücksichtigung verdienen dabei diejenigen Kranken, welche analog dem Fieververlauf bei Fall 2 bei jeder neuen Silbersalvarsaninjektion trotz gleichbleibender Dosis 2—3 Zehntel Grad höheres Fieber bekommen. Auch stärkere Beeinträchtigung des Wohlbefindens, Erbrechen und sehr heftige Kopfschmerzen dürfen nicht übersehen werden. Überhaupt verlangt das Silbersalvarsan eine streng individualisierende Therapie und jede schematische Behandlung ist unbedingt zu verwerfen.

Trotz genauester Beachtung der eben angeführten Gesichtspunkte wird es aber immer wieder Fälle geben (vgl. Fall 1, 3, 4 und 5), bei welchen jedes prämonitorische Zeichen einer drohenden Dermatitis vermißt wird. Um solche ohne jedes prodromale Symptom plötzlich eintretende Dermatitis zu verhüten zu können, dürfte es sich empfehlen, eine Änderung des meist üblichen Behandlungsmodus vorzunehmen. Eine solche wäre nach 2 Richtungen hin möglich: einerseits durch Herabsetzung der Dosierung und andererseits vielleicht auch noch durch Einfügung größerer Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen. In letzter Zeit sind wir denn auch dazu übergegangen bei Frauen die Dosis 0,2 und bei Männern 0,25 nicht mehr zu überschreiten.

v. Notthafft ist zwar der Überzeugung, daß hinsichtlich der Verträglichkeit des Mittels ein Geschlechtsunterschied nicht bestehe. Wenn auch seine Ansicht in gewisser Beziehung durch die Salvarsanstatistik der Kölner Salvarsankommission eine Bestätigung erfährt, welche ergab, daß sowohl an den Todesfällen nach Salvarsan wie auch an der Gesamtzahl der gemeldeten Hautschädigungen die Frauen wie Männer in ziemlich gleicher Weise beteiligt sind, so können wir bezüglich der Wirkung des Silbersalvarsans nach unseren Beobachtungen v. Notthafft nicht beipflichten. Während wir bei Männern unangenehme Nebenerscheinungen oder Störungen des Allgemeinbefindens kaum je zu sehen Gelegenheit hatten, war dies bei Frauen doch verhältnismäßig häufig der Fall und besonders stärkere Kopfschmerzen, Temperatursteigerungen sowie zuweilen auch Erbrechen konnten wir bei Frauen öfters konstatieren. Außerdem trafen von unseren 5 Dermatitisfällen 4 auf Frauen und nur einer auf Männer. Ebenso entfallen von 11 in der Literatur angeführten Dermatitis nach Silbersalvarsan 7 auf Frauen und 4 auf Männer. Daraus dürfte sich wohl der Schluß ergeben, daß das Silbersalvarsan von Frauen durchschnittlich schlechter ver-

tragen wird als von Männern, was übrigens auch schon von anderen Seiten betont wurde, und daß zum mindesten bei Frauen die Disposition für Dermatitis eine größere ist. Deshalb rechtfertigt sich auch der Vorschlag bei diesen kleinere Einzelgaben als bei Männern zu geben und die Dosis 0,2 dabei nicht zu überschreiten.

Freilich kann der Einwand erhoben werden, daß zu geringe und kleine Gaben die Heilwirkung des Mittels beeinträchtigen könnten. Unsere an einer größeren Zahl von Fällen gemachten Erfahrungen haben aber ergeben, daß die Dosis 0,2 vollständig genügt und daß bei dieser Dosierung mit 12—14 Injektionen dasselbe günstige Heilresultat wie früher mit größeren Dosen (0,25 und 0,3) zu erzielen ist. Nach Sellei, welcher durch Einfuhrverbot während der politischen Wirren in Ungarn gezwungen war, sehr haushälterisch mit seinem geringen Vorrat von Silbersalvarsan umzugehen, sollen noch viel kleinere Mengen (0,04—0,1) genügen, um fast die gleiche symptomatische Wirkung wie bei den größeren Mengen von 0,15—0,3 zu bekommen. Ja selbst die Wassermannsche Reaktion sah er dabei ebenso häufig wie nach größeren Dosen in die negative Phase umschlagen. Auch Galewsky mißt vorsichtiger Dosierung größte Bedeutung zu und setzt bei Intervallen von nicht unter 4—5 Tagen als Höchstdosis für Frauen ebenfalls 0,2, für Männer 0,25 fest. Obwohl er mehrere Tausend Injektionen mit Silbersalvarsan gemacht hat bekam er dabei niemals eine Dermatitis zu Gesicht und er betont noch ausdrücklich, daß er bei keinem anderen Salvarsanpräparat so wenig Nebenwirkungen gesehen habe als beim Silbersalvarsan. In derselben günstigen Weise äußern sich Delbanco und Zimmern über das Mittel, welche bei 4000 Injektionen an 300 Fällen trotz ambulanter Behandlung unangenehme Folgeerscheinungen so gut wie nie sahen. Auch sie überschritten die Behandlung mit kleinsten Dosen von 0,05 beginnend und stets größere Intervalle einhaltend nie die Dosis 0,25.

Wie wichtig gerade bei den Salvarsanpräparaten vorsichtige Dosierung ist, um schwere Schädigung des Organismus zu vermeiden, ist am besten aus der Meirowskyschen Salvarsanstatistik ersichtlich, in welcher nachgewiesen ist, daß die unvermeidbare Gefahrenchance für Todesfälle bei Neosalvarsan 54 mal so groß wird, wenn die Dosis 0,6 als Einzelgabe überschritten wird. Diese Tatsache erbringt also den unumstößlichen Beweis, daß von einer bestimmten Grenze der Dosierung ab die Gefahrenchance in rapider Weise ansteigt.

Es wird sich deshalb empfehlen, beim Silbersalvarsan Vorsicht walten zu lassen, am besten 0,2 bei Frauen und 0,25 bei Männern als Höchstdosis festzusetzen und genügend große Intervalle zwischen den einzelnen Injektionen zu wählen. Beginnt man die Behandlung außerdem noch mit kleinen, einschleichenden Dosen,

worauf Kollé in seinen Richtlinien für die Therapie ganz besonderes Gewicht legt, und setzt beim Erscheinen prämonitorischer Anzeichen sofort mit der weiteren Silbersalvarsandarreichung aus, dann darf wohl erwartet werden, daß es gelingen wird die Dermatitis als Folgeerscheinung bei der Silbersalvarsantherapie auszumerzen. Damit dürfte dann aber einer uneingeschränkten Anwendung des infolge seiner großen therapeutischen Wirksamkeit so überaus wertvollen Präparates nichts mehr hindernd im Wege stehen.

Literatur.

Bruck und Sommer, *Dermatol. Zeitschr.* **29**, H. 3. — Delbancé und Zimmermann, *Med. Klin.* 1920, Nr. 15. — Dreyfus, *Münch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 31; *Dtsch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 47, 48. — Fabry, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 49. — Galewsky, *Münch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 5. — Gennerich *Berl. klin. Wochenschr.* 1919, Nr. 33, 34. — Hahn, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 4. — Hauck, *Med. Klin.* 1919, Nr. 24. — Hegner, *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* **59**, 1917. — Heller, *Dermatol. Zeitschr.* **27**, H. 4, S. 246. — E. Hoffmann, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 8, S. 222. — W. Hoffmann, *Dermatol. Zeitschr.* **28**, H. 5. — Kerl, *Wien. klin. Wochenschr.* 1919, Nr. 17. — Key, *Inauguraldissertation.* Gießen. 1919. — Knopf und Sinn, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 19. — Kollé, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 2. — Meirowsky, *Münch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 17. — Nägeli, *Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte* 1917, Nr. 39. — Nathan, *Dermatol. Zeitschr.* **29**, H. 3. — v. Notthafft, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 13. — Pinkus, *Med. Klin.* 1920, Nr. 3. — Riecke, *Med. Klin.* 1919, Nr. 14. — Schönfeld und Birnbaum, *Münch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 38. — Sellei, *Med. Klin.* 1920, Nr. 12. — Sioli, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 8. — Stern, *Dtsch. med. Wochenschr.* 1919, Nr. 41. — Zieler, *Münch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 4, S. 115, *Münch. med. Wochenschr.* 1920, Nr. 12, S. 361.

Untersuchungen über die Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen.

Von

Dr. med. et phil. **Hermann Hayek.**

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Innsbruck. Vorstand:
Prof. J. Nevinny.)

In den letzten Jahren ist über eine Reihe von Fällen berichtet worden, in welchen nach therapeutischen Embarininjektionen recht unangenehme Nebenerscheinungen zu beobachten waren [Balban¹⁾, Cordes⁵⁾, Fried⁷⁾, Gappisch⁸⁾, Lier¹¹⁾, Loeb¹²⁾, Pap¹⁶⁾, Planner¹⁷⁾, Sowade²¹⁾, Waller²⁴⁾ u. a.]. Der Verlauf dieser Nebenerscheinungen wird in den meisten Fällen folgendermaßen geschildert: unter mehr oder minder starken Störungen des subjektiven Allgemeinbefindens tritt hohes Fieber auf. Häufig gesellt sich noch die Eruption eines Exanthems hinzu. Nach ein bis zwei Tagen sind alle Erscheinungen ohne weitere üble Folgen wieder abgeklungen. In selteneren Fällen wurden aber auch ganz bedrohlich aussehende Kollapszustände mit starker Dyspnöe und schwerem Krankheitsgefühl beobachtet. Wir finden ferner die Angabe, daß diese Nebenerscheinungen, wenn sie sich überhaupt einstellen, fast ausnahmslos nach mehrfach wiederholten Embarininjektionen auftreten.

Die Erklärungsversuche, welche die einzelnen Autoren geben, sind sehr verschieden. Balban und Planner nehmen eine kumulative Wirkung an. Fried und Lier glauben an einen anaphylaktischen Prozeß. Am häufigsten finden wir als Erklärung das alte Schlagwort der Idiosynkrasie.

Angesichts der günstigen Beurteilung und ausgedehnten Anwendung, die das Embarin in der Luestherapie gefunden hat, schien es von Interesse, eine Aufklärung auf experimentellem Wege zu versuchen. Es wäre ja möglich, daß gewisse pharmakologische Eigenschaften des Embarins für diese Nebenerscheinungen verantwortlich gemacht werden könnten. Damit wäre aber auch die Möglichkeit gegeben, das Auftreten dieser unerwünschten Nebenerscheinungen durch Änderungen in der chemischen Konstitution des Präparates auszuschalten. Es muß allerdings an dieser Stelle betont werden, daß die genannten Nebenerscheinungen nur in einem kleinen Bruchteil der behandelten Fälle

auftreten, und daß die Embarininjektionen von der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ohne störende Nebenwirkungen vertragen werden.

Theoretisch müssen wir daher als Ursache der Nebenerscheinungen folgende Möglichkeiten in Erwägung ziehen:

1. Eine Zersetzlichkeit des Präparates, die bei langer Lagerung oder nur unter bestimmten physikalischen Umständen eintritt, und die zur Bildung stark giftiger Umsatzprodukte führt.

2. Eine kumulative Wirkung.

3. Pharmakologische Eigenschaften des Präparates, die aber nur unter bestimmten biologischen Bedingungen Vergiftungserscheinungen machen.

4. Ein anaphylaktischer Prozeß.

5. Höhere Empfindlichkeit der betreffenden Patienten gegen die Embarinwirkung, die aber nicht auf dem Wege einer anaphylaktischen Sensibilisierung zustande kommt.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, diese verschiedenen Möglichkeiten experimentell durchzuarbeiten und so für die praktische Verwendung des Embarins Fingerzeige zu erhalten, wie die unerwünschten Nebenerscheinungen zu vermeiden wären.

I. Zersetzlichkeit des Embarins.

Nach den Mitteilungen des Herstellers (Chemische Fabrik „von Heyden“, Radebeul bei Dresden) ist eine Zersetzlichkeit des Embarins in den Ampullen, wie sie in den Handel gebracht werden, auszuschließen, vorausgesetzt, daß das Präparat vor Licht und vor zu großer Wärme geschützt, aufbewahrt wird.

Auch meine eigenen Beobachtungen haben keinerlei Anhaltspunkte für eine Zersetzlichkeit der Embarinlösungen in den Ampullen gegeben. Das Aussehen der Lösung bleibt auch nach jahrelanger Lagerungszeit unverändert. Die zahlreichen toxikologischen Tierversuche, bei welchen Präparate aus den verschiedensten Packungen verwendet wurden, zeigten nie auffallende Schwankungen in der Giftigkeit des Präparates, was unvermeidlich gewesen wäre, wenn sich die Embarinlösung bei längerem Lagern oder bei bestimmten physikalischen Bedingungen unter Bildung stark giftiger Umsatzprodukte zersetzen würde. Auch bei der therapeutischen Anwendung müßten sich dann die beschriebenen Nebenerscheinungen bei einzelnen Packungen ganz regelmäßig einstellen. Wir finden aber auch bei den therapeutischen Berichten keinerlei derartige Angaben.

Die Frage der Zersetzlichkeit kann daher als Ursache der Nebenerscheinungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

II. Kumulative Wirkung.

Zur Lösung dieser Frage ist eine eingehende Kenntnis der chemischen und toxikologischen Eigenschaften des Embarins nötig.

Das Embarin ist eine 6,6proz. wäßrige Lösung von quecksilbersalicylsulfonsaurem Natron mit einem Zusatz von Acoin (Diparaanisylmonophenetyl-guanidinchlorhydrat) als lokales Anaestheticum. Das quecksilbersalicylsulfonsaure Natron enthält rund 45 % Quecksilber. Es ist eine komplexe Verbindung, d. h. die Quecksilber-Ionenreaktionen treten überhaupt nicht oder erst allmählich nach Zersetzung durch längere Einwirkung der betreffenden Reagenzien auf. Müller, Schöller und Schrauth¹³⁾ haben nachgewiesen, daß die Giftwirkung derartiger komplexer Quecksilberverbindungen als eine Wirkung des Gesamtmoleküls aufzufassen ist, ohne daß aber die Eigenwirkung der organischen Komponente erheblichere Unterschiede in der typischen Quecksilbergiftwirkung hervorzurufen pflegt.

Auch beim Embarin konnte ich in zahlreichen toxikologischen Versuchen am Hund, Kaninchen und Meerschweinchen keinerlei bemerkenswerte Abweichungen von der typischen Quecksilbervergiftung beobachten: bei der akuten Embarinvergiftung steht die Gefäß- und Herzwirkung im Vordergrund. Bei der subakuten und chronischen Vergiftung führt die toxische Enteritis und Nephritis zum Tode. Die Ergebnisse meiner toxikologischen Versuche waren kurz zusammengefaßt folgende:

Lokalwirkung bei subcutaner Injektion:

Größere Dosen bewirken die Bildung ausgedehnter Infiltrate mit Neigung zu Nekrosen und eitriger Gewebseinschmelzung (am Hund stärker als am Kaninchen).

Bei gleicher Versuchsanordnung war aber diese Lokalwirkung des Embarins entschieden geringer als die des Asurols (Doppelsalz aus Quecksilbersalicylat und amidooxybuttersaurem Natron). Beide Präparate haben sich übrigens am Menschen in therapeutischen Dosen als recht reizlos bewährt.

Giftigkeit für Kaninchen bei subcutaner Injektion:

Dosis tolerata : bis 40 mg Quecksilber pro Kilogramm Gewicht

Dosis toxica : bis 60 „ „ „ „ „

Dosis letalis : von 60 „ „ „ „ „

Giftigkeit für Kaninchen bei intravenöser Injektion:

Dosis tolerata : bis 10 mg Quecksilber pro Kilogramm Gewicht

Dosis letalis : von 20 „ „ „ „ „

Die hämolytische Wirkung der Embarinlösung ist sehr gering:

Eine 3proz. Lösung (in physiolog. Kochsalz) z. B. löste im Zählkammerversuch von 202 Erythrocyten in $\frac{1}{2}$ Std. nur 46, in 1 Std. 91.

Ausscheidungsverhältnisse:

Sowohl bei der subcutanen als auch bei der intravenösen Zufuhr wird weitaus der größte Teil des eingeführten Quecksilbers mit dem Harn ausgeschieden. Nur bei schweren enteritischen Erscheinungen während der chronischen Vergiftung treten größere Quecksilbermengen auch im Kot auf.

Die Hauptmenge des Quecksilbers wird schon in den ersten Tagen ausgeschieden, jedoch bleiben geringere Mengen und Spuren noch längere Zeit im Harn nachweisbar.

Loeb¹²⁾ konnte ähnliche Ausscheidungsverhältnisse auch beim Menschen feststellen.

Hält man sich die Wasserlöslichkeit des Embarins, die den längeren Bestand subcutaner Quecksilberdepots sicher nicht begünstigt, sowie die genannten Ausscheidungsverhältnisse vor Augen, so läßt sich das Auftreten einer kumulativen Wirkung bei therapeutischen Embarininjektionen im voraus als unwahrscheinlich bezeichnen.

Experimentell maßgebend waren aber in dieser Richtung die beim Studium anaphylaktischer Schockerscheinungen durchgeführten Versuche mit öfter wiederholten großen Dosen (vgl. Tabelle I). Bei keinem dieser Versuche konnte eine kumulative Wirkung festgestellt werden. Die Quecksilberausscheidung scheint vielmehr in der Hauptsache so rasch vor sich zu gehen, daß sich bei geteilten Dosen die tödliche Dosis sogar wesentlich überschreiten läßt, ohne daß die Tiere zugrunde gehen. Ein Kaninchen erhielt z. B. 6 Tage lang täglich intravenös ein Drittel der tödlichen Dosis, und trotzdem erholte sich das Tier wieder.

Auf Grund derartiger Versuche kann eine kumulative Wirkung des Embarins als Ursache der therapeutischen Nebenerscheinungen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

III. Pharmakologische Eigenschaften des Embarins, die aber nur unter bestimmten biologischen Bedingungen zu Vergiftungserscheinungen führen.

Diese Möglichkeit wird durch die in einzelnen Fällen beobachteten kollapsartigen und dyspnoischen Zustände nahegelegt. Derartige Zwischenfälle — hervorgerufen durch bestimmte pharmakologische Eigenschaften des Embarins — werden besonders dann zu erwarten sein, wenn es sich um Patienten handelt, die eine schwere Schädigung der Kreislauforgane oder schwerere funktionelle Störungen des nervösen Regulationsapparates für Kreislauf oder Atmung aufzuweisen haben. Wäre die Ursache solcher Zwischenfälle in derartigen pathologischen Veränderungen oder Funktionsstörungen zu suchen, dann müßten auch im Tierversuch spezielle Wirkungen des Embarins auf Kreislauf und Atmung nachweisbar werden.

Es war die Aufgabe der folgenden Versuche, über die diesbezüglichen pharmakologischen Eigenschaften des Embarins Aufklärung zu bringen.

Versuche am freigelegten Froschherz. Technik: Frosch in Äthernarkose gefenstert; graphische Darstellung der Herzkontraktionen; Embarininjektionen in den Rückenlymphsack.

Die Giftigkeit des Embarins für den Frosch wurde durch Vorversuche bestimmt:

- bis 0,8 mg Quecksilber keine tödliche Vergiftung;
- 2 mg bis 8 mg Quecksilber tödliche Vergiftung in 8 bis 10 Stunden;
- über 2 mg Quecksilber rasche tödliche Vergiftung.

Die Ergebnisse der mit systematischer Dosensteigerung durchgeführten Versuche waren folgende:

1. Nicht tödliche oder langsam tödliche Dosen zeigen keine akute Herzwirkung.
2. Schnell tötende Dosen bewirken rasch — meist schon nach etwa 10 Minuten — extrasystolische Unregelmäßigkeiten und eine schlechtere diastolische Füllung des Herzens; dann zunehmende Herzmuskelinsuffizienz. Aber auch bei diesen Versuchen tritt keine akut einsetzende Herzwirkung auf, sondern die Herzschädigung geht parallel mit der tödlichen Vergiftung.

Es kann also eine akute Herzschädigung durch therapeutische Embarindosen mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

Blutdruckversuche am Kaninchen: Übliche Technik; Urethannarkose mit leichtem Ätherrausch. 3 Versuche mit subcutanen Embarininjektionen (nicht toxische Dosen). Die Blutdruckkurve zeigt nur wenig bemerkenswerte Schwankungen. Sie zeigt im Verlaufe von etwa einer halben Stunde nach den Injektionen eine Senkung um 10 bis 25 mm Quecksilber, dann wieder langsames Ansteigen bis zur Norm.

3 Versuche mit intravenösen Embarininjektionen:

- 2 Versuche mit je 5 Injektionen von $\frac{1}{10}$ der tödlichen Dosis in Pausen von etwa 20 Minuten.

- 1 Versuch mit 3 Injektionen von je $\frac{1}{2}$ der tödlichen Dosis in Pausen von etwa 20 Minuten.

Ergebnis: Nach jeder Injektion folgt sogleich ein jäher Druckabfall um 20 bis 40 mm Quecksilber, dann folgt langsamer Wiederanstieg; bei den ersten Injektionen bis über die Norm, bei den letzten Injektionen meist nicht mehr ganz bis zur Norm.

Eine kumulative Wirkung war trotz der raschen Wiederholung der Injektionen in keinem Falle zu beobachten.

Zur Analyse dieser Embarin-Blutdruckkurve wurden weitere Versuche mit den beiden getrennten Bestandteilen des Embarins durchgeführt.

2 Versuche mit Quecksilber-salicylsulfosaurem Natron (gleiche Dosierung wie beim Embarin): es fehlt nach den intravenösen Injektionen die initiale Blutdrucksenkung; die Kurve steigt ganz allmählich unter Schwankungen etwas über die Norm (maximal um 24 mm Quecksilber).

2 Versuche mit Acoin (Dosierung entsprechend den Embarinversuchen mit intravenöser Injektion): sofort nach der Injektion jäher Druckabfall um 20 bis 40 mm Quecksilber; dann langsamer Wiederanstieg, der aber die Norm nicht mehr ganz erreicht; keine kumulative Wirkung wiederholter Injektionen

Die Blutdruckkurve nach Embarininjektionen setzt sich demnach aus einer jähen Blutdrucksenkung (Acoinwirkung) und einer langsam einsetzenden Blutdrucksteigerung von mäßiger Stärke (Wirkung des Quecksilber-salicylsulfosauren Natrons) zusammen. Für die praktische

Frage der therapeutischen Nebenwirkungen lassen sich aus diesen Versuchen folgende Folgerungen ziehen:

1. Die blutdrucksteigernde Wirkung des Embarins ist auch nach intravenösen Injektionen so mäßig und setzt so langsam ein, daß selbst bei schweren Kreislauferkrankungen (z. B. vorgeschrittene Arteriosklerose) nach therapeutischen Embarindosen keinerlei Kreislaufstörungen erwartet werden können.

2. Eher könnte die akut einsetzende Blutdrucksenkung durch Acoïn (z. B. bei schwerer Myodegeneratio oder bei schlecht kompensierten Herzfehlern) zu Kompensationsstörungen Anlaß geben. Es finden sich aber in der Literatur keinerlei Angaben, daß die von den schweren Formen der Nebenerscheinungen betroffenen Patienten schwer herzkrank gewesen wären. Außerdem müßte ein zweites Moment zufällig hinzutreten. Bei subcutanen Embarininjektionen war ja die blutdrucksenkende Acoïnwirkung durchaus nicht ausgeprägt. Es müßte daher bei den therapeutischen intramuskulären Embarininjektionen durch zufälliges Anstechen einer größeren Vene ein Teil des injizierten Embarins rasch in den Kreislauf gelangen.

Atemversuche am Kaninchen. Technik nach Dresser und Impenz⁶⁾: Zählung der Atmungsfrequenz und Messung des Einzelvolumens sowie des Gesamtvolumens der Respiration in $\frac{1}{2}$ Minute; Atemmaske; widerstandslose Wasserventile; Ausschaltung reflektorischer Dyspnöen durch Schmerz, Aufregung usw. Die Versuche dürfen nicht früher begonnen werden, bevor sich die aufgebundenen Tiere nicht vollkommen beruhigt und an die Atemmaske gewöhnt haben.

Es wurden folgende Versuche durchgeführt:
mit subcutaner Embarininjektion:

- 1 Versuch mit toxischer Dosis,
- 1 Versuch mit nichttoxischer Dosis,
- 2 Versuche mit tödlichen Dosen (Exitus in beiden Fällen am folgenden Tag);

mit intravenöser Embarininjektion:

- 3 Versuche mit tödlichen Dosen (Exitus nach 4 bis 5 Tagen).

Ergebnis: weder nach subcutanen noch nach intravenösen Injektionen, weder nach nichttoxischen, toxischen oder tödlichen Dosen konnte eine länger dauernde dyspnoische Alteration der Respiration festgestellt werden (Unregelmäßigkeiten der Frequenz und des Einzelvolums bei verringertem Gesamtvolum der Respiration). Nur während der Injektionen selbst waren kurz dauernde (reflektorische) Unregelmäßigkeiten zu verzeichnen. Sonst trat eher eine leichte sedative Wirkung des Embarins auf die Atmung hervor.

Die dyspnoischen Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen können daher nicht auf eine primäre Alteration der Atmungsregulierung zurückgeführt werden, sondern müssen ebenfalls in sekundären (reflektorischen) Momenten ihre Ursache haben.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: Es besteht zwar die theoretische Möglichkeit, daß die blutdrucksenkende Acoinwirkung bei Patienten mit schweren Schädigungen des Kreislaufs unter bestimmten Zufälligkeiten zu Kompensationsstörungen Anlaß geben könnte. Für eine gesetzmäßige Erklärung der kollapsartigen und dyspnoischen Nebenerscheinungen genügt aber diese Möglichkeit nicht. Das Embarin zeigt keine so ausgesprochene Wirkung auf Kreislauf und Atmung, daß eine erschöpfende Erklärung der genannten Nebenerscheinungen auf pharmakologischer Basis möglich wäre.

IV. Ein anaphylaktischer Prozeß.

Unsere Anschauungen über die Überempfindlichkeitserscheinungen — namentlich bei der parenteralen Verdauung von artfremdem Eiweiß — werden heute in erster Linie durch die Anaphylatoxintheorie von Friedberger beherrscht. (Durch ungenügend raschen Abbau des (bakteriellen oder nichtbakteriellen) Eiweißes kommt es zu einer Bildung giftiger Zwischenprodukte (anaphylatoxische Substanzen). Nun gelang es aber auch [Bordet³), Nathan¹⁴), Sachs¹⁹) u. a.] durch stickstofffreie Substanzen experimentell anaphylaktische Schockerscheinungen zu erzeugen (Temperatursturz, Kollaps, Krämpfe, schwere Dyspnöe). So konnte durch intravenöse Injektionen von Serum, das mit Agar, Stärke, Inulin digeriert worden war, am Meerschweinchen passive Anaphylaxie hervorgerufen werden.

Seither ist man vielfach geneigt, den Begriff der Anaphylaxie auch auf solche Vergiftungserscheinungen auszudehnen, die ohne sensibilisierende Einführung artfremden Eiweißes zustandekommen.

Embarin wirkt *in vitro* hemmend auf die Blutgerinnung. Es waren daher für die Auffassung der Embarin-Nebenerscheinungen als anaphylaktischer Prozeß namentlich jene neueren Anschauungen von Interesse, welche einen kausalen Zusammenhang zwischen Änderungen der Blutgerinnbarkeit und anaphylaktischen Schockerscheinungen annehmen. Von solchen Anschauungen und ihren experimentellen Grundlagen seien folgende angeführt:

Kretschmer¹⁰) konnte im Tierversuch anaphylaktische Schockerscheinungen durch Injektionen gerinnungshemmender und gerinnungsbeschleunigender Substanzen herbeiführen.

Starkenstein²²) erhielt ähnliche Erscheinungen mit den Natriumsalzen von Säuren, welche Calcium ausfällen. Diese Schockerscheinungen lassen sich durch prophylaktische Chlorkalciuminjektionen verhindern, und selbst bei schon eingetretener Vergiftung sind die Tiere durch Chlorkalciuminjektionen noch zu retten.

Szymanovskij²³) erhielt am Meerschweinchen anaphylaktische Erscheinungen durch eiweißfällende Substanzen.

Behring²⁾ endlich glaubte als unmittelbare Ursache des anaphylaktischen Schocks die Bildung von Blutplättchen-Thromben mit nachfolgender GehirneMBOLIE annehmen zu können.

Gutmann⁹⁾ hat unter sorgfältiger Ausschaltung des Wasserfehlers die bekannten Nebenerscheinungen nach Salvarsaninjektionen als „anaphylaktische“ Erscheinungen angesprochen. Fried und Lier (l. c.) sind der Ansicht, daß auch die Embarin-Nebenerscheinungen auf einen anaphylaktischen Prozeß zurückgeführt werden müssen.

Experimentelle Untersuchungen darüber, ob durch wiederholte Embarininjektionen unter bestimmten Bedingungen regelmäßig Schockerscheinungen von anaphylaktischem Charakter auftreten, schienen daher von Interesse.

In diesen Versuchen mußte die Beantwortung folgender Fragen angestrebt werden:

1. Wirkt das Embarin, das in vitro gerinnungshemmend wirkt, auch intravasal am lebenden Tier gerinnungshemmend?

2. Gelingt es durch wiederholte Embarininjektionen unter gewissen Bedingungen regelmäßig Schockerscheinungen zu erzeugen? Und lassen sich diese Schockerscheinungen durch prophylaktische Chlorcalciuminjektionen verhindern? (Damit wäre ja eventuell ein Weg für die rationelle Bekämpfung der klinischen Nebenerscheinungen gegeben.)

3. Ist es möglich, das Serum eines Tieres durch präparierende Embarininjektionen für ein zweites Tier der gleichen Art giftig zu machen? (Passive Anaphylaxie).

4. Kommt es nach toxischen Embarininjektionen im Sinne der Behring'schen Theorie zur Bildung von Blutplättchentromben, die durch Embolien einen Shock auslösen könnten?

Versuche über Hemmung der Blutgerinnung durch Embarininjektionen.

Technik (Methode Vierordt): Das Blut wird aus reiner Schnittwunde, die eine kleine Arterie trifft (Kaninchenohr) in eine 5 cm lange Glascapillare aufgesogen. Dann wird ein mit Alkohol und Äther entfettetes weiches Roßhaar langsam durchgezogen und die Zeit bestimmt, in der sich am Haar haftende Gerinnsel bilden.

Die Methode gibt bei sorgfältiger Arbeit sehr konstante Werte. Zur Gewinnung verlässlicher Zahlen wurden zahlreiche Bestimmungen ausgeführt und nur die Mittelwerte aus je zwei Kontrollversuchen verwendet.

Als normale Gerinnungszeit wurde ermittelt:

für Kaninchen	1' 30'' bis 2' 15''
für Meerschweinchen	1' 20'' bis 2' 10''

Versuche am Meerschweinchen mit subcutanen Embarininjektionen: 2 Versuche mit der Dosis von $\frac{1}{2}$ cm: ein Tier zeigt starke Vergiftungserscheinungen mit nachfolgender Erholung; das zweite Tier geht nach 8 Tagen zugrunde.

Gerinnungsbestimmung: am ersten Tage alle 2 Stunden,
an den folgenden 8 Tagen täglich 2 mal.

Ergebnis: die Gerinnungszeit bleibt immer in normalen Grenzen.

5 Versuche mit rascher tötenden Dosen: keine Schockerscheinungen; die Tiere gehen nach 1 bis 4 Tagen ein.

Gerinnungsbestimmung: am ersten Tage alle 2 Stunden,
an den folgenden Tagen täglich 2 mal.

Ergebnis: die Gerinnungszeit bleibt immer in normalen Grenzen.

Mit intravenöser Injektion: 2 Versuche mit $\frac{1}{2}$ ccm Embarin (die Tiere zeigen direkt im Anschluß an die Injektion vorübergehende Kollapserscheinungen und gehen im Laufe der nächsten Tage ein).

Gerinnungsbestimmung: $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion und dann am ersten Tage alle 2 Stunden.

Ergebnis: die Gerinnungszeit bleibt immer in normalen Grenzen.

Versuche mit intravenöser Injektion am Kaninchen:

1 Versuch mit 1,3 cmm Embarin (kein Schock, Exitus am 3. Tage).

1 Versuch mit 2,6 ccm Embarin (leichter Kollaps im direkten Anschluß an die Injektion; Exitus im Verlauf der folgenden Nacht).

Gerinnungsbestimmungen und Ergebnis wie bei den vorhergehenden Versuchen.

1 Versuch mit 3,9 ccm Embarin (unmittelbar nach der Injektion schwerer Kollaps und Exitus nach etwa 10 Minuten unter schwerster Dyspnöe).

Gerinnungszeit vor der Injektion: 2' 0''.

Zwei Bestimmungen während des Kollapses: 3' 15'',
4' 10''.

Zusammenfassendes Ergebnis: Eine Erhöhung der Gerinnungszeit war nur im letzten Versuch nachzuweisen. Diese Gerinnungshemmung muß aber hier eindeutig auf die erhöhte Venösität des Blutes während des Erstickungstodes bezogen werden. Bei keinem der übrigen Versuche konnte eine Gerinnungshemmung durch Embarin nachgewiesen werden, auch nicht nach rasch tötenden Dosen, die zu ausgesprochenen Schockerscheinungen geführt haben. Es läßt sich — jedenfalls wegen der bei einer bestimmten Dosierung einsetzenden tödlichen Embarinvergiftung — nicht jene Embarinkonzentration im Blut erreichen, bei welcher (die *in vitro* nachweisbare) Gerinnungshemmung beginnt.

Folgerung: Es besteht keine Berechtigung, die Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen mit einer Änderung der Blutgerinnbarkeit in kausale Beziehung zu bringen.

Versuche über anaphylaxieähnliche Schockerscheinungen nach wiederholten Embarininjektionen.

In diesen Versuchen wurde unter systematischer Steigerung der Dosierung, beginnend mit wiederholten kleinen Dosen bis zur schnellen Wiederholung tödlicher Dosen, geprüft, ob sich unter gewissen Dosierungsbedingungen im Anschluß an die Wiederholung der Injektionen regelmäßig Schockerscheinungen einstellen. Derartig gesetzmäßig wiederkehrende Erscheinungen könnten als ein anaphylaktischer Prozeß gedeutet werden, d. h. es wäre die Annahme berechtigt, daß die Tiere

durch eine vorhergehende Embarineinverleibung gegen Embarin überempfindlich (sensibilisiert) werden.

Nachdem Schlecht²⁰⁾ bei schockartigen Vergiftungserscheinungen durch Salvarsan und Arsenophenylglycin eine erhebliche Steigerung der Eosinophilie im Blute beobachtet hat, schien es von Interesse auch bei den Versuchen mit Embarin die Eosinophilie im Blute der Versuchstiere zu kontrollieren.

Die Ergebnisse dieser Versuche finden sich in folgender Tabelle (I) zusammengestellt.

Tabelle I.

	Dosis (intravenös)	Schockerscheinungen	Hg-Vergiftung	Eosinophilie- steigerung
Keine Überschreitung der tödlichen Dosis.	20 Tage tägl. $\frac{1}{20}$ der tödl. Dosis	keine	leichte enteritische Erscheinungen mit rascher Erholung	1—2,5%
	10 Tage tägl. $\frac{1}{10}$ der tödl. Dosis	keine	leichte Hg-Vergif- tung mit rascher Erholung	max. 7,5%
	8 Tage tägl. $\frac{1}{8}$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	2—2,5%
	5 Tage tägl. $\frac{1}{5}$ der tödl. Dosis	keine	leichte Vergiftung mit Erholung	4—6%
	4 Tage tägl. $\frac{1}{4}$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	2—4%
	3 Tage tägl. $\frac{1}{3}$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	4—6%
	2 Tage tägl. $\frac{1}{2}$ der tödl. Dosis	n. ausgesprochen	Vergiftung m. Er- holung	max. 7,5%
Überschreit. d. tödl. Dosis*)	6 Tage tägl. $\frac{1}{3}$ der tödl. Dosis	keine	ebenso	5—6%
	Ebenso	keine	ebenso	4—5%
	5 Tage tägl. $\frac{1}{2}$ der tödl. Dosis	nicht ausge- sprochen	tödl. Vergiftung in 5 Tagen	max. 12%
Wiederholung der tödlichen Dosis.	2 mal tödl. Dosis in $\frac{1}{2}$ st. Pause	gleich nach 2. Inj. Erholung	Exitus i. Lauf der folgenden Nacht	max. 18%
	ebenso	ebenso	Exitus 1 Stunde nach 2. Injektion	max. 22%
	ebenso	gleich n. 2. Injekt. keine vollst. Erhlg.	Exitus $1\frac{1}{2}$ Stund. nach 2. Injekt.	max. 10%
	ebenso	gleich n. 2. Injekt. Erholung	Exitus $3\frac{1}{2}$ Stund. nach 2 Inj.	max. 24%
	3 mal tödl. Dosis mit je $\frac{1}{2}$ stünd. Pause	nach 1. Inj. nach 2. u. 3. Inj. n. ausgesprochen	Exitus 1 Std. nach 3. Inj.	max. 13%

*) Diese Versuche zeigen besonders deutlich, daß das Embarin keine kumulative Wirkung hat.

NB. Die Eosinophilie am normalen Kaninchen schwankt nach zahlreichen Kontrollversuchen zwischen 2 und 9 %. Am gleichen Tier konnten unter normalen Verhältnissen innerhalb 14 Tagen Schwankungen von 1—3 % nachgewiesen werden.

Ergebnis: 1. Ein regelmäßiger initialer Schock im direkten Anschluß an intravenöse Embarininjektionen ist am Kaninchen erst dann zu erzielen, wenn man tödliche Dosen — die einzeln die Tiere etwa in zwei bis drei Tagen töten würden — rasch, etwa in halbstündigen Pausen wiederholt. Diese Schockerscheinungen sind aber jedenfalls schon durch eine akute Quecksilberwirkung auf Herz und Gefäße zu erklären. Besonders der letzte Versuch, bei dem die Schockerscheinungen schon nach der ersten Injektion auftraten, spricht mit absoluter Sicherheit gegen den anaphylaktischen Charakter dieser Erscheinungen. Mit geringeren Dosen lassen sich nur unregelmäßig leichtere Symptome erzielen, die keineswegs eindeutig als anaphylaktische Erscheinungen gewertet werden können.

2. Regelmäßig tritt hingegen eine Steigerung der Eosinophilie im Blute der Versuchstiere auf. Diese Steigerung wächst mit zunehmender Dosis und erreicht nach tödlichen Dosen beträchtliche Grade.

Folgerung: Auf Grund der Tierversuche ist man nicht berechtigt, die Möglichkeit einer anaphylaktischen Sensibilisierung gegen Embarin durch vorhergehende Embarininjektionen anzunehmen. Die Steigerung der Eosinophilie gestattet uns nur auf das Vorhandensein von Substanzen im Blut zu schließen, die eine chemotaktische Wirkung auf die eosinophilen Zellen im Knochenmark ausüben.

Versuche über die Verhinderung des Embarinschocks durch prophylaktische Chlorecalciuminjektionen.

Obwohl, wie oben erwähnt, die Schockerscheinungen nach wiederholten tödlichen Embarininjektionen als akute Quecksilbervergiftung aufzufassen sein dürften, und intravasal am lebenden Tier keine Hemmung der Blutgerinnung durch Embarin nachzuweisen war, wurden doch einige Versuche mit der Prophylaxe durch Chlorecalciuminjektionen nach Starkenstein angeschlossen. Ein positives Ergebnis dieser Versuche wäre ja für die Verhinderung der Embarinnebenwirkungen möglicherweise von praktischer Bedeutung.

In der Tabelle II (S. 295) finden sich diese Versuche zusammengestellt.

Ergebnis: Es ist nicht möglich, den initialen Schock nach wiederholten tödlichen Embarininjektionen durch prophylaktische Chlorecalciuminjektionen zu beeinflussen. Auch die Erhöhung der Eosinophilie wird nicht verändert.

Folgerung: Es ist keine begründete Aussicht vorhanden, die Nebenerscheinungen nach Embarininjektionen in der therapeutischen Praxis durch eine Chlorecalciumprophylaxe verhindern zu können.

Tabelle II

Embarin	Chlorcalcium	Schock	Vergiftung	Eosinophilie
5 Tage tägl. $\frac{1}{2}$ tödl. Dosis	tägl. 0,5 CaCl_2 subc.	keiner, wie auch ohne CaCl_2	Exitus am 6. Tage	max. + 14,5%
3 ^h und 3 ^h 30' tödl. Dosis	8 ^h und 2 ^h 0,5 CaCl_2 subcutan	nach 1. Injekt. leicht, nach 2. Inj. stark	Exitus 35' nach 1. Inj.	max. + 13,0%
3 ^h 15', 3 ^h 45' u. 4 ^h 15' tödl. Dosis	8 ^h und 3 ^h 0,5 CaCl_2 subcutan	nach 2. u. 3. Injekt. leicht	Exitus im Laufe der folg. Nacht	max. + 23 %
2 ^h 15', 2 ^h 45' tödl. Dosis	8 ^h und 2 ^h 0,5 CaCl_2 subcutan	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus 2Std. nach 1. Inj.	max. + 17 %
5 ^h 45', 6 ^h 15' tödl. Dosis	3 Tage vorher tägl. 0,5 CaCl_2 subcut. und knapp vor der 1. Injekt.	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus 2Std. nach 1. Inj.	max. + 17 %
5 ^h 30', 6 ^h tödl. Dosis	4 Tage vorher tägl. 0,5 CaCl_2 u. knapp vor der 1. Injekt.	nach 1. Injekt. leicht, nach 2. Inj. schwer	Exitus 40' nach 1. Inj.	max. + 12 %
5 ^h und 5 ^h 30' tödl. Dosis	4 Tage vorher tägl. 0,5 CaCl_2 am Tage der Injekt. 2 mal CaCl_2	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus 1Std. nach 1. Inj.	max. + 11 %
4 ^h und 4 ^h 30' tödl. Dosis	3 Tage vorher und am Versuchstag je 2 mal 0,5 CaCl_2	nach 2. Injekt. deutlich	Exitus am folg. Tage	max. + 17 %

Versuche über passive Übertragung des Embarinschocks.

Wenn es auch nicht gelungen war, im Tierversuch nach wiederholten, nicht tödlichen Embarininjektionen anaphylaktische Schockerscheinungen hervorzurufen, so war es doch — besonders angesichts der gesteigerten Eosinophilie — von Interesse, zu untersuchen, ob das Serum von Tieren, welche Embarininjektionen erhalten haben, an anderen Tieren gleicher Art bei intravenöser Einverleibung Vergiftungserscheinungen hervorruft. Im bejahenden Fall wäre bei der Embarinvergiftung neben der Quecksilberwirkung auch die Bildung besonderer giftiger Abbauprodukte oder Reaktionsprodukte anzunehmen. Auch damit wäre für die Praxis die Anregung gegeben, diese giftigen Reaktionsprodukte durch Veränderung der chemischen Konstitution des Embarins auszuschalten.

Technik: Blutentnahme aus dem Kaninchenohr unter aseptischen Kautelen; Gerinnung unter Eiskühlung; der Blutkuchen wird mit einem feinen Glasstab abgelöst und rasch zentrifugiert; das klare Serum wird abgesaugt auf Körpertemperatur erwärmt und in Dosen von 2 bis 3 ccm einem zweiten Kaninchen intravenös injiziert.

In den folgenden Versuchen (Tabelle III) wurden die verschiedenen Möglichkeiten einer passiven Embarinsensibilisierung systematisch durchgearbeitet.

Tabelle III

	aktives Tier		passives Tier	
	Embarindosis	Blutentnahme	intravenöse Serum-injektion	Vergiftung
Die aktiven Tiere haben einen Schock erlitten.	2 ^h und 3 ^h 30' je 1 ccm intravenös	20' nach 2. Inj. kurz vor Exitus	2 Tiere à 2 und 3 ccm	keine
	3 Tage hintereinander je 0,5 ccm, am 4. Tage 1 ccm intravenös	1/2 Stunde nach 4. Inj. (Schock)	2 Tiere je 3 ccm	keine
	7 mal jeden 2. Tag 0,2 ccm Embarin intravenös; am 14. Tag 1 ccm.	am 6., 12. und 14. Tag	3 Tiere je 3 ccm 1 Tier je 2 ccm	keine
Die aktiven Tiere haben eine präpar. Inj. erhalten	1. Tag 0,5 ccm intravenös	am 2., 4., 8. Tag	3 Tiere je 3 ccm	keine
	1. Tag 1 ccm intravenös	am 2., 4., 8. Tag	3 Tiere je 3 ccm	keine
Lang-dauernde Injektionen am aktiven Tier	1., 8., 14. Tag je 0,5 ccm intravenös	am 15., 20. Tag	2 Tiere je 3 ccm	keine
	4 Tage hintereinander je 0,4 ccm intravenös	am 4. Tag	2 Tiere je 2 ccm	keine
	1., 5., 8. Tag je 0,5 ccm 10., 14., 16. Tag je 1,0 ccm	am 8., 10., 14., 16. Tag	4 Tiere je 3 ccm	keine
	21 Tage täglich 0,5 ccm subcutan (Exitus am 25. Tag)	am 7., 14., 22. Tag	3 Tiere je 3 ccm	keine
Blutentn. i. extr. Stad. einer subak. Vergiftung.	4 ccm subcutan	am 2. und 3. Tag	2 Tiere je 3 ccm	keine
	2 ccm intravenös	5 Std. nach Inj.	1 Tier 3 ccm	keine
	1,5 ccm intravenös	16 Std. nach Inj.	2 Tiere à 2 u. 3 ccm	keine

Ergebnis: In allen Versuchen wurde das Serum der mit Embarin vorbehandelten Tiere von den „passiven“ Tieren ohne alle toxischen Erscheinungen vertragen.

Versuche über intravasale Thrombenbildung am Meerschweinchen-Mesenterium nach toxischen Embarindosen.

Technik: Das narkotisierte und laparotomierte Meerschweinchen wird in einem Gestell vertikal suspendiert; ein zweites Gestell trägt, ebenfalls in vertikaler Richtung verschiebbar, eine etwa 3 cm breite Glasplatte, die gleichzeitig als Objektisch und Objektträger dient. Das optische System muß so gewählt werden, daß es einerseits noch die einzelnen Blutkörperchen im strömenden Blut erkennen läßt, andererseits noch einen genügenden Überblick gewährt.

Das Netz wird mit feinen Pinzetten, deren Branchen mit Gummiröhrchen überkleidet sind, vorsichtig unter Vermeidung jeder Zerrung vorgezogen und auf der Glasplatte ausgebreitet. Während des Versuches muß das Netz durch langsames Auftröpfeln von physiologischer Kochsalzlösung vor dem Eintrocknen geschützt werden.

Bei genügend vorsichtiger Präparation gelingt es, Gefäßgebiete mit vollständig ungestörter Zirkulation zu erhalten, und die Zirkulation bleibt auch bei Beachtung der angeführten Vorsichtsmaßregeln länger als eine Stunde unverändert. Nur in manchen Fällen tritt ganz allmählich eine Verlangsamung der Blutströmung ein, wenn benachbarte Gefäßgebiete durch mechanische Schädigung thrombosiert werden.

Beobachtungszeit während der Versuche $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunden. Versuche mit subcutaner Injektion:

3 Versuche mit Dosen von $\frac{1}{2}$ bis 2 ccm.

1 Versuch mit präparierender Injektion am Tag vor dem Versuch und einer Injektion während des Versuches.

Ergebnis: Innerhalb des beobachteten Gefäßbezirkes treten keine Thrombosierungen auf.

Versuche mit intravenöser Injektion.

6 Versuche mit Dosen von 0,2 bis 1 ccm Embarin (nach 1 ccm folgt Exitus unter Schockerscheinungen nach 20 bis 25 Minuten).

Ergebnis: Weder nach den kleineren noch nach den rasch tötenden Dosen treten Thrombosen auf. Die langsame Stagnierung des Kreislaufes im beobachteten Gefäßgebiet steht vollkommen im Verhältnis zur sinkenden Herzkraft.

Versuche mit intraperitonealer Injektion.

3 Versuche mit Dosen von 1 bis 2 ccm Embarin.

Ergebnis: Keine Thrombosierungen zu beobachten.

Versuche mit direktem Auftröpfeln von konzentriertem Embarin auf das freiliegende Netz:

In den unmittelbar betroffenen Gefäßgebieten zeigt sich nach 2 bis 3 Minuten die Bildung randständiger Thromben aus Plättchen und Leukocyten; nach längstens weiteren 10 Minuten vollkommene Thrombosierung und Stase. Die Beobachtung läßt erkennen, daß die Thrombenbildung nicht primär vom Blute aus erfolgt, sondern sekundär durch Schädigung der Gefäßwände: schon in den nächsten benachbarten Gefäßgebieten, die aber nicht direkt von der Embarinlösung getroffen worden sind, bleibt die Zirkulation ungestört, oder wird je nach den anatomischen Verhältnissen der Gefäßverteilung ohne Thrombosierung durch die benachbarte Stase sekundär alteriert.

Ergebnis: Die von Behring als Ursache anaphylaktischer Schockerscheinungen angenommenen intravasalen Thrombenbildungen sind nach toxischen und tödlichen Embarindosen nicht festzustellen. Erst beim Auftröpfeln von konzentriertem Embarin direkt auf das freigelegte Netz entstehen Thrombosierungen, die aber mit Sicherheit auf eine chemische Schädigung der Gefäßwände zurückzuführen sind.

Folgerung: Es bestehen keine kausalen Beziehungen der therapeutischen Embarinnebenwirkungen zu einer intravasalen Thrombenbildung nach Embarininjektionen.

Zusammenfassend läßt sich sagen: Die Annahme eines anaphylaktischen Prozesses als Ursache der Nebenerscheinungen bei therapeutischer Embarinanwendung ist abzulehnen. Trotz systematischer Durcharbeitung aller günstigen Bedingungen zur experimentellen Erzeugung einer Embarinanaphylaxie ist es nicht gelungen, eine solche im Tierversuch nachzuweisen, oder sonst experimentelle Anhaltspunkte für die Annahme eines anaphylaktischen Prozesses zu gewinnen.

Ich möchte an dieser Stelle auch darauf hinweisen, daß die zitierten neueren Anaphylaxietheorien auf physikalischer Basis nicht ohne Widerspruch geblieben sind. Diese neueren Erklärungsversuche der anaphylaktischen Erscheinungen sind gewiß theoretisch sehr interessant. Sie entfernen sich aber nach meiner Ansicht doch zu sehr von dem ursprünglichen Begriff der Anaphylaxie. Wir fassen ja unter diesem Begriff die Überempfindlichkeitsercheinungen zusammen, die uns beim parenteralen Abbau von artfremdem Eiweiß entgegentreten, und die wir auf die Wirkung intermediär gebildeter giftiger Substanzen beziehen. Die anaphylaktischen Symptome sind auch nicht charakteristisch genug, um aus der Beobachtung des auftretenden Symptomkomplexes eine Vergiftung als „anaphylaktisch“ zu bezeichnen. So gelangten z. B. Busson und Kirschbaum⁴⁾ gegenüber den Versuchen Kretschmers auf den Standpunkt, daß die vermeintlichen anaphylaktischen Schockerscheinungen nichts anderes seien als eine akute Kaliumvergiftung, die unter ganz ähnlichen Symptomen verläuft. Auch der Temperatursturz, der immer wieder als pathognomonisch für die anaphylaktische Vergiftung bezeichnet wird, ist durchaus nicht charakteristisch. Wie Schittenhelm und Weichardt²⁵⁾ gezeigt haben, tritt er nur beim tödlichen anaphylaktischen Schock auf. Sonst verlaufen die anaphylatoxischen Vergiftungsercheinungen beim parenteralen Abbau von artfremdem Eiweiß je nach den Versuchsbedingungen bald unter Temperatursenkung, bald unter Temperaturerhöhung. Und schließlich finden wir den Temperatursturz bei allen Vergiftungen, die unter schweren Kollapserscheinungen einhergehen.

Auch bei den Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarin-injektionen haben Sowade und Waller auf Grund ihrer Beobachtungen die Annahme eines anaphylaktischen Prozesses abgelehnt. Sowade konnte beobachten, daß trotz vorhergegangener Nebenerscheinungen weitere Embarininjektionen wieder gut vertragen wurden. Waller sah in einem Fall die Nebenerscheinungen schon bei der ersten Injektion auftreten.

So kann wohl mit Sicherheit angenommen werden, daß diese Nebenerscheinungen, die nur bei einem kleinen Bruchteil der mit Embarin behandelten Patienten beobachtet wurden, nichts mit einer anaphylaktischen Sensibilisierung zu tun haben. Auch für die Annahme einer

bestimmten kausalen Beziehung zwischen der chemischen Konstitution des Embarins und den Nebenerscheinungen fehlt jede Begründung. Wir sehen im Gegenteil aus den zitierten Versuchen Kretschmers, Starkensteins, Szymanovskys u. a., daß Körper von ganz verschiedener chemischer Konstitution die gleichen „anaphylaxie-ähnlichen“ Schockerscheinungen hervorrufen können.

Jede Quecksilberverbindung, mag sie auch durch Bindung des Quecksilbers an organische Komplexe für den menschlichen Organismus bis zu einem gewissen Grade entgiftet sein, bleibt ein Gift. Die Toxikologie lehrt uns, daß es jeder Giftwirkung gegenüber individuelle Unterschiede gibt, die von einer ganzen Reihe physiologischer und biologischer Momente abhängig sind. Wir beobachteten ja auch bei den in der pharmakologischen Quecksilberwirkung begründeten Nebenwirkung der therapeutisch verwendeten Präparate recht große individuelle Verschiedenheiten in der Empfindlichkeit der Patienten. Bei den einen sehen wir eine Stomatitis oder eine Darmreizung schon nach kurzer Behandlung auftreten, während sich andere in dieser Richtung als viel resistenter erweisen. Diese Erfahrungstatsache müssen wir aber auch auf solche Nebenerscheinungen anwenden, die nicht eindeutig auf die pharmakologische Quecksilberwirkung bezogen werden können, sondern evtl. der komplexen Verbindung als solcher zukommen.

So können wir die besprochenen Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen nur als einen Ausdruck der individuellen Abstufungen in der Empfindlichkeit, wie sie bei jeder Giftwirkung beobachtet werden, auffassen.

Auch die viel erörterte Streitfrage, wie die zahlreich beobachteten Nebenwirkungen nach Salvarsaninjektionen zu erklären sind, hat bis heute keine eindeutige Lösung gefunden. In der Praxis gelang es aber, diese unerwünschten Zwischenfälle durch eine vorsichtiger geübte Dosierung ganz erheblich einzuschränken.

Und in gleicher Weise wird auch bei der Embarinbehandlung die beste Prophylaxe gegen das Auftreten unerwünschter Nebenerscheinungen zu erzielen sein. Es scheint nach den vorliegenden Erfahrungen empfehlenswert, mit kleineren Anfangsdosen zu beginnen, als es bisher üblich war. Und bei den ersten Mahnzeichen unerwünschter Nebenerscheinungen wird die weitere Behandlung mit besonders vorsichtig steigender Dosierung durchgeführt werden müssen. Auch Sowade spricht sich auf Grund seiner praktischen Erfahrungen für diesen Standpunkt aus.

Nach den hier niedergelegten experimentellen Erfahrungen können wir eine Zersetzlichkeit des Embarins, eine kumulative Wirkung und einen anaphylaktischen Prozeß als Ursache der Nebenerscheinungen mit Sicherheit ausschließen. Und ebensowenig besteht die Aussicht, diese

unerwünschten Nebenwirkungen durch bestimmte Änderungen in der chemischen Konstitution des Embarins auszuschalten.

Den Bestrebungen der modernen Chemotherapie, parasitotrope Gifte durch chemische Bindung an organische Komplexe möglichst schwach organotrop zu machen, ist eine natürliche Grenze gezogen. Es ist nicht möglich, diese Verbindungen so vollkommen zu entgiften, daß sie für die Zellen im hochentwickelten Organismus ganz unschädlich werden. So müssen wir nicht allein beim Embarin, sondern wie die Erfahrung lehrt, auch bei allen anderen organischen Quecksilberpräparaten stets auf toxische Nebenwirkungen gefaßt bleiben. Rille¹⁸⁾, dem gewiß eine große Erfahrung über klinische Nebenwirkungen bei der Quecksilbertherapie zugesprochen werden muß, sagt: „Es wird wohl überhaupt nie gelingen, eine von Nebenwirkungen vollkommen freie und dabei therapeutisch wirksame Quecksilberverbindung herzustellen.“

Es ist Aufgabe der klinischen Erfahrung, die Dosierung der verschiedenen Präparate so auszubauen, daß einerseits eine möglichst gute Ausnützung der therapeutischen Wirkung und andererseits die möglichste Vermeidung toxischer Nebenerscheinungen gewährleistet wird.

Literatur.

- ¹⁾ Balban, Wien. med. Wochenschr. 1914, Nr. 21. — ²⁾ Behring, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 42. — ³⁾ Bordet, Journ. of state med. 8. 1913. — ⁴⁾ Busson und Kirschbaum, Wien. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 5. — ⁵⁾ Cordes, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 33. — ⁶⁾ Dreser und Impens, Arch. f. d. ges. Physiol. 72 u. 78. — ⁷⁾ Fried, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 4. — ⁸⁾ Gappisch, Med. Klin. 34. 1913. — ⁹⁾ Gutmann, Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 13. — ¹⁰⁾ Kretschmer, Biochem. Zeitschr. 4, 5. 1913. — ¹¹⁾ Lier, Dermatol. Zentralbl. 18. Jahrg. — ¹²⁾ Loeb, Med. Klin. 48. 1911. — ¹³⁾ Müller, Schoeller und Schrauth, Biochem. Zeitschr. 33. — ¹⁴⁾ Nathan, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25. — ¹⁵⁾ Neisser, Therap. Monatshefte 1909, Nr. 12. — ¹⁶⁾ Pap, Dermatol. Wochenschr. 1914. — ¹⁷⁾ Planner, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20. — ¹⁸⁾ Rille, dieses Archiv 1896. — ¹⁹⁾ Sachs, Berl. klin. Wochenschr. 1914, Nr. 25. — ²⁰⁾ Schlecht, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 800. — ²¹⁾ Sowade, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 20. — ²²⁾ Starkenstein, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 77. — ²³⁾ Szymanovsky, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 16. — ²⁴⁾ Waller, Dermatol. Wochenschr. 59. — ²⁵⁾ Schittenhelm und Weichardt, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1912, Nr. 3.

Ein Fall von erblicher Schleimdrüsenhypertrophie im Munde.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Hugo Hecht** (Prag).

Mit 3 Textabbildungen.

Oberleutnant M., 28 Jahre alt, ledig, kam im Mai 1918 zur 3. Kur ins Spital. Die Infektion erfolgte am 31. VIII. 1917 und bot im Verlauf nichts Besonderes. Unter dem linken Augenlid befindet sich seit Ende Dezember 1917 ein Herd von Lupus erythematodes, $3 \times 1,5$ cm groß. Aus der Familiengeschichte wäre hervorzuheben, daß der Vater 1902 im Irrenhaus gestorben ist, die Mutter 1908 an einer Gehirnblutung. Die Eltern haben 17 Jahre alt geheiratet. Das erste Kind, ein Mädchen, starb 5 Jahre alt, das zweite, ein Knabe, 3 Jahre alt. Erst 10 Jahre später, das dritte Kind, der ältere Bruder des Patienten, und dann eine Zwillingsgeburt von zwei Knaben, deren einer der Patient ist, blieben am Leben. Die beiden Zwillinge sehen einander täuschend ähnlich.

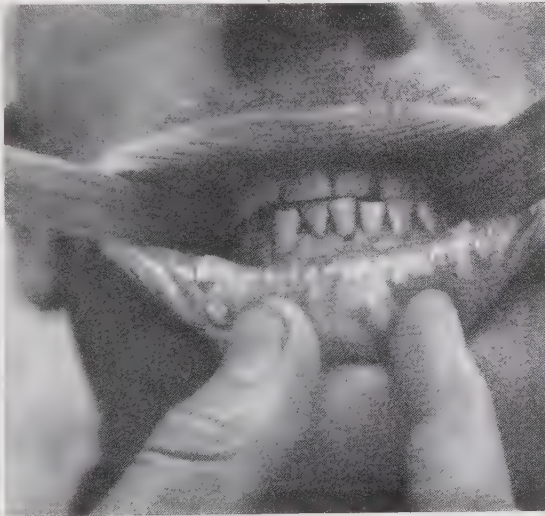


Abb. 1.

Im 21. Lebensjahre bemerkte der Pat. zum ersten Male die Veränderung an seiner Lippen- und Wangenschleimhaut, dadurch, daß ihn ein Freund darauf aufmerksam machte und fragte, ob er Syphilis habe. Das Aussehen und die Größe der Auswüchse blieben immer unverändert, wenigstens bemerkte der Pat. keine Änderung und hatte auch sonst keine Beschwerden. Als kleines Kind war er krank gewesen, sonst aber stets gesund. Jetzt ist er mittelgroß, kräftig, unternetzt, gut genährt; er steht seit Kriegsbeginn fast ununterbrochen im Felde und war nie verwundet. Er ist mittelmäßiger Raucher und Weintrinker.

An der Schleimhaut der Unterlippe sieht man bei wenig geöffnetem Munde eigentlich nichts Abnormes, bei abgezogener Unterlippe treten rechts und links zwei Beete von Wucherungen zutage, deren Lage ziemlich symmetrisch ist. Einzelne Wucherungen sind um die Mundwinkel gruppiert und bestehen aus flachen, pilzförmigen Auswüchsen, die 2 mm hoch die normale Schleimhaut überragen.

Die Gestalt der einzelnen ist rundlich, bis elliptisch, bei den kleineren 4—6 mm im Durchmesser. Außerdem gibt es rechts und links je eine Stelle, wo 6—7 solcher Herde zu einem größeren zusammengeschmolzen sind, so daß eine flache Erhebung zustande kommt, an deren Oberfläche man an den Einkerbungen die Zusammensetzung deutlich erkennen kann. Links liegt dieses Beet in der Mitte, umgeben von 6 kleineren Herden, an der rechten Wangenschleimhaut befindet es sich fast in der Nähe des Mundwinkels, so daß der vorderste Anteil bei geöffnetem Munde leicht zu sehen ist; rings herum liegen 5 kleinere Herde. Eine genaue Symmetrie zwischen links und rechts ist nicht vorhanden. Links hinten befindet sich der letzte Herd gegenüber dem zweiten unteren Molaris, rechts gegenüber dem ersten. Am Mundboden befindet sich vorn rechts, 2 mm vom Bändchen entfernt, links 1 cm davon je einer. An der Oberlippe sitzt links von der Mittellinie ein ganz flaches, kleines Herdchen, das unsichtbar wird, wenn man die Lippe anspannt. An der Schleimhaut der Oberlippe rechts nahe dem Mundwinkel ein einzelner Herd. Gegenüber den ersten und zweiten Molarzähnen rechts oben eine große Gruppe. Links, gegenüber einer Lücke vor dem ersten Molarzahn, eine flache, kaum sichtbare Gruppe.

Die einzelnen Herde sind verschieden groß, erheben sich aber stets scharf begrenzt über die Schleimhaut zu einer Höhe bis 2 mm, nur stellenweise etwas höher. Die Schleimhaut über diesen Auswüchsen ist blasser als in der normalen Umgebung und an den Kanten weißlich schimmernd. Die einzelnen Herde sind verschieden geformt, manche erinnern in ihrer Gestalt an eingesetzte flache Steine. Der Rand ist steil abfallend. Beim Betasten fühlt sich das Ganze weich an, doch ist die Schleimhaut über den Geschwülstchen nicht verschieblich. Fixiert man die Lippe und tastet mit einem Finger außen und mit dem anderen innen diese Geschwülstchen ab, so fühlt man deutlich, daß sie aus mehreren Läppchen bestehen. Die übrige Mundschleimhaut ist normal.

In Lokalanästhesie wurde das große, flache Beet rechts außen an der Unterlippe excidiert; nach Umschneidung wölbte sich ein lappiges Gebilde vor, das sich derb anfühlte und den Eindruck einer gelappten Schleimdrüse machte. Das Geschwülstchen ließ sich leicht heraus-schälen. Die Wunde heilte innerhalb einer Woche.

Die histologische Untersuchung zeigte zwei auffällige Erscheinungen: Chronisch entzündliche Veränderungen der reichlich vorhandenen Schleimdrüsen und starke Hyperplasie des Epithels mit stellenweise deutlicher Akanthose. Betrachtet man das Oberflächenepithel genauer, so bemerkt man keine degenerativen Erscheinungen, nirgendwo Hineinwuchern in die Tiefe oder sonstige Zeichen von Bösartigkeit. Gegen die Oberfläche zu sind die Epithelzellen an einzelnen Stellen vakuolisiert, was aber vielleicht als Kunstprodukt infolge der Einbettung zu betrachten ist. Ebenso sieht man in einem Teil des abgezeichneten Schnittes auf die drei bis vier oberflächlichsten Epithellagen einen hellen Streifen folgen. Die Papillen sind vier- bis sechsmal so lang als normal. Das darauffolgende Bindegewebe zeigt nichts Abnormes, ebenso die Teile von Muskelsubstanz, die sich im Präparate befinden. Dagegen sind die Schleimdrüsen zu großen, rundlichen Gebilden vereinigt, umgeben von einer fibrösen Kapsel. Im Querschnitt sieht man deutlich die Lappenbildung und zahlreiche Ausführungsgänge. An einzelnen Läppchen ist kleinzelliges Infiltrat festzustellen, aber auch an den Schleimdrüsen kein Zeichen von Malignität.

Auf den ersten Blick schien es sich im vorliegenden Falle um eine verhältnismäßig leicht zu deutende Erscheinung zu handeln, aber der

Versuch, in der Fachliteratur über Erkrankungen der Mundschleimhaut Ähnliches zu finden, scheiterte; es ist mir trotz Suchens nicht gelungen, einen ähnlichen Fall irgendwo veröffentlicht zu finden.

Unter dem Titel „Über einen Fall von Makrocheilie durch Adenome der Lippenschleimdrüsen“ berichtet E. Fraenkel im Jahre 1892 über ein Krankheitsbild, bei dem eine Vergrößerung der Unterlippe und Herabreichen des roten Lippensaums bis nahe an das Kinn bei sehr starkem Speichelfluß bestand. Durch Operation wurde eine Reihe von „fast perlschnurartig untereinander zusammenhängenden Tumoren“ entfernt, die die ganze Breite der Unterlippe einnahmen und sich histologisch als Schleimdrüsenadenome darstellten. Klinisch besteht keine Ähnlichkeit mit unserem Fall, im histologischen Bilde fehlt die auffallende Veränderung des Epithels.

Aber beim Nachlesen über die normalen Verhältnisse der Schleimdrüsen an den Lippen war es doch möglich, einiges Licht in diese vereinzelte Beobachtung zu bringen. Die Schleimdrüsen findet man, wie Toldt schreibt, als hirse- bis hanfkorngroße, weiße, scharf umschriebene Körnchen, welche in etwas wechselnder Zahl an der hinteren Fläche der Unterlippe sowie an den Wangen, am Gaumen und am Mundboden bei vorsichtigem Abpräparieren dem freien Auge leicht sichtbar werden. Bei einzelnen Individuen sind sie zu verhältnismäßig



Abb. 2.

wenigen, dafür aber größeren Klümpchen zusammengeballt, bei anderen mehr zerstreut und um so kleiner. In Strickers Handbuch wird Sebastian angeführt, der an einer Unterlippe 57 Drüsen zählte, bei anderen Fällen bald 13, bald 21 jener Drüschchen. Ihr Durchmesser beträgt $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ cm und darüber. Sie sind übrigens im allgemeinen um so größer, je geringer ihre Zahl ist. Diese ist übrigens am größten bei Kindern und nimmt mit dem Alter ab. An der kindlichen Unterlippe sieht man sie in 4—5 Reihen neben- bzw. übereinander. An der Oberlippe überschreitet ihre Zahl selten 3, zur Seite der Mundwinkel fehlen sie gänzlich. Das wird auch von Henle bestätigt, der mitteilt, daß die Lippendrüsen am dichtesten in der Mitte jeder Seitenhälfte sowohl der Unter- als Oberlippe liegen und gegen die Medianlinie sowie gegen die Mundwinkel an Zahl und Größe abnehmen, zur Seite des Mundwinkels fehlen.

Es wäre also immerhin nicht unmöglich, daß die beschriebene Beobachtung in das Gebiet des Normalen gehört und nur überaus selten ist. Wenn dem aber so ist, so wäre damit nur die Vergrößerung der einzelnen Läppchen erklärt, nicht aber ihr Übertreten der Schleimhautfläche, die Verbreiterung des Epithels und die Verlängerung der Papillen. Zwar sind bei Neugeborenen Zotten an den Lippen bekannt, doch bilden sich diese im Laufe des ersten Lebensjahres vollkommen zurück, sind auch in ihrem Aussehen mit dem oben geschilderten Krankheitsbilde nicht zu vergleichen. Nach Neustätter fällt beim Neugeborenen eine scharfe Trennung in eine äußere und innere Zone auf. Die äußere Zone zeigt etwa die Beschaffenheit wie später der ganze Lippensaum, die innere dagegen, die über das Niveau der äußeren hervorragt, sieht fast vollständig wie die Schleimhaut der Lippen aus. Mikroskopisch stellen sich die Verhältnisse etwa so dar, daß sich das Epithel nach dem ersten Drittel des oberen Randes plötzlich auf etwa die vierfache Höhe erhebt. Mit der Epithelerhebung beginnen die schlanken, spitz zulaufenden, an ihren Enden nach vorn umgebogenen Papillen, die bis in die obersten Schichten eindringen. Gegen die Schleimhaut zu werden die Spitzen etwas gerade gerichtet; die Höhe der Papillen nimmt ab. Die Verhältnisse beim Erwachsenen lassen sich nach Neustätter in folgender Weise auf die beim Neugeborenen beziehen. Die vordere Zone wächst nicht auf Kosten der hinteren, sondern beide gleich stark. Der Lippensaum des Erwachsenen außerhalb der Schlußlinie besteht normal auch aus zwei Zonen, eben jenen wie beim Kind, nur daß die innere sich in ihrem gröberen und feineren Bau infolge der exponierten Stellung dem der äußeren Zone sehr genähert hat. Derjenige Teil der inneren Zone des Neugeborenen, der innerhalb der Schlußlinie bleibt, oder während des Wachstums der Lippen dahin gewendet wird, behält die Struktur der Pars villosa des Neugeborenen ungefähr bei. Für Neu-

stätters Ansicht spricht einmal, daß sich auch beim Erwachsenen bis-
weilen Differenzen zwischen der vorderen und hinteren Hälfte des
Lippensaumes zeigen, dann das Aussehen der sog. Doppellippe. Doch
läßt sich auch unser Fall mit einer Doppellippe kaum in Zusammenhang
bringen, denn bei der Doppellippe springt der innere Teil der Lippe
wulstartig hervor, und nur wenn man die Lippe ausspannt, treten in ein
oder dem anderen Falle die Schleimdrüsen als kleine Knötchen hervor.



Abb. 3.

Mangelnde Rückbildung der kindlichen Zotten dürfte hier kaum vor-
liegen, weil das Zustandekommen der pilzförmigen Auswüchse damit
nicht erklärt wäre.

Das Typische für den beschriebenen Fall ist klinisch das pilzförmige
Überragen von Schleimdrüsenpaketen über die Mundschleimhaut. Es
ist nicht ausgeschlossen, daß diese Veränderung das Primäre, und die
Verdickung des Epithels und Verlängerung der Papillen ein Folge-
zustand ist. Jedenfalls handelt es sich um eine angeborene und vererb-
bare Vergrößerung der Schleimdrüsen der Lippen und Wangen.

Einige Bemerkungen über die Wirkung fortgesetzter Bogenlampenlichtbäder auf die Haut (und ihre therapeutische Verwendung).

Von

K. A. Heiberg.

(Aus Finsens medicinske Lysinstitut, Kopenhagen.)

Die Fragen, die sich an die Lichtveränderungen der Haut bei langdauernder Behandlung mit Kohlenbogenlichtbädern knüpfen, sind sehr in den Vordergrund getreten, da die in den letzten Jahren bei der Tuberkulosebehandlung mit universellem Bogenlampenlicht erzielten Erfolge seine ausgedehnte Anwendung mit herbeigeführt haben¹⁾.

In folgendem wollen wir uns mit der Wirkung der Strahlen auf die Oberhaut beschäftigen, zu deren Studium wir eine Anzahl von Untersuchungen angestellt haben, die 25 Excisionen umfassen; die Excisionen wurden 5 cm medial vom Trochanter major vorgenommen, an einer infolge der Schrägwirkung übrigens nicht sonderlich stark belichteten Stelle.

Die Basalzellenschicht ist jene Schicht, in der das Wachstum und die Neubildung des Epithels stattfindet. Normalerweise geschieht die Kernteilung nur hier, und von hier aus entwickeln sich die Epithelzellen, um später ihre verschiedenen Veränderungen bis zum Stratum corneum zu durchlaufen. Die Basalzellenschicht ist allein imstande, sich fortzupflanzen, und sie allein enthält bei Weißen die feineren oder gröberen Pigmentkörner. Findet man auch in den höheren Schichten Pigment, so spricht man bei der weißen Rasse von Überpigmentierung.

Daß das gewöhnliche in den basalen Epithelzellschichten vorhandene Pigment sich in den höheren Epithelschichten nicht hält, kann, nach Unnas Untersuchungen mit der Rongalitweißmethode, durch die Verteilung des Sauerstoffs in der Haut erklärt werden. Die Menge Sauerstoff, die für das Vorhandensein des Pigments im Epithel notwendig ist, ist nur in der Basalschicht (Keimschicht) nachzuweisen, und an diese Oxydationsstätte mit ihrem Überschuß an Sauerstoff ist das Pigment in überwiegendem Maße gebunden. Wenn, wie bei der weißen Rasse, nur eine geringe Pigmentmenge gebildet wird, so werden „die

¹⁾ Vgl. Reyn und Ernst, Die Resultate der Behandlung mit künstlichen chemischen Lichtbädern bei Lupus vulgaris und chirurgischer Tuberkulose. Strahlentherapie 10. 1919. — Strandberg, Die Anwendung des universellen Lichtbades bei rhinolaryngologischer Tuberkulose. Strahlentherapie 10. 1919.

älteren Zellen im Stratum spinocellulare und die Zellen der Hornschicht, reduzierende Kraft genug haben, um es zu vernichten; an diesen reduzierenden Stellen kann es nur dann erhalten bleiben, wenn, wie bei den Negeren, ein ganz besonders großer Pigmentreichtum gegeben ist.

Unter der Einwirkung der Kohlenbogenlichtbäder tritt nun eine Vermehrung des Pigmentes in der Basalzellenschicht ein, und zwar hat sich gezeigt, daß es während der Lichtbehandlung selbst überall im Protoplasma der Zellen verteilt ist, wohingegen es einige Zeit danach sich nur in der oft beschriebenen Anordnung am distalen Kernpol findet (in 2 Fällen nachgewiesen). Der größere Pigmentreichtum der Basalzellen während der Kohlenbogenlichtbehandlung führt natürlich auch einen gewissen Pigmentgehalt der höheren Zellschichten des Stratum Malpighi herbei, doch ist diese Wirkung keine andauernde, wie überhaupt die Pigmentierung bald nach Aussetzen der Behandlung schwindet.

Die durch die Lichtbehandlung hervorgerufene vermehrte Pigmentbildung stellt also für die Dauer derselben eine Schutzmaßnahme dar, und ist in dieser Hinsicht leistungsfähiger als die natürliche Hyperpigmentierung. Denn With¹⁾ konnte zeigen, daß die sehr kräftige Pigmentierung bei einem Neger geringere Widerstandsfähigkeit gegen das Licht zeigte als die minder kräftige, wie sie durch Lichtbäder erworben wird. Er wies aber gleichzeitig auch darauf hin, daß die Rolle des Pigments als Schutz nicht zu überschätzen sei und daß es vor allem nicht den einzigen Schutz darstellt, denn bei Vitiligo z. B. müssen augenscheinlich andere Schutzmittel gegen die langdauernde Behandlung mit Bogenlichtbädern in Tätigkeit treten.

Auch wir haben neben der Pigmentierung noch andere Faktoren gefunden, die neben dem Pigment das ihrige dazu beitragen, die lichtbehandelte Haut undurchsichtiger zu machen. Denn die chronische Lichtwirkung auf die Oberhaut durch universelle Bogenlampenbäder ist durch Betrachtung der Pigmentbildung nicht erschöpft, wie im allgemeinen angenommen wird, sondern es ist noch auf ein Moment, das gleichfalls in der Basalzellschicht seinen Ausgangspunkt hat, hinzuweisen, und das ist das ständig vor sich gehende stärkere Zellwachstum, das sich schon klinisch durch die stetig fortgesetzte, stärker als normale Abschlieferung und Erneuerung der Hornschicht zu erkennen gibt.

Bei diesem fortgesetzten Wachstumsprozesse steht man sicher auch einem Moment gegenüber, dessen Bedeutung als Lichtreaktion in Betracht gezogen werden muß. Busck und Hasselbalch haben auf den Einfluß hingewiesen, den die Dicke der Epidermis auf die Licht-

¹⁾ Vgl. Carl With, Studien über Lichtwirkung bei Vitiligo. Hospitalstidende 1920.

absorption hat. Der größere Zellreichtum (dichter gestellte Kerne!) dürfte aber in Betracht kommen neben einer geringeren Vermehrung in der Höhe, die allerdings in diesem Zusammenhang auch nicht ausgeschlossen werden kann.

Mikroskopisch sieht man nämlich nach fortgesetzten Bogenlichtbädern, wenn auch nur in geringerem Grad, eine Wiederholung des Bildes, das die Oberhaut in der ersten Zeit nach der Belichtung bietet. Von den akuten, entzündungsartigen, sofortigen Veränderungen soll ja hier nicht weiter die Rede sein, man sieht aber auch hier, daß die Dicke der Zellschichten vermehrt ist — was allerdings bei einem so variablen Organ, wie es die Epidermis darstellt, schwierig festzustellen ist — vor allem aber sind in den dicht gestellten Zellschichten, besonders nach unten hin, die Zellen zahlreicher als sonst und stehen dichter nebeneinander.

Die Hornschicht ist verbreitert und die Keratohyalinschicht (Stratum granulosum) körniger und auch mehr ohne Unterbrechung fortlaufend, wie sich dies bekanntlich auch normalerweise an Stellen, wo die Erneuerung der Haut eine lebhafte ist, findet.

Wenn auch in einigen Fällen, wie bei der Pigmentierung durch mechanische Einwirkung, ein Zusammenhang zwischen Wachstum und Pigmentierung vorhanden sein kann, so sind diese Vorgänge als gleichgeordnete, auf jeden Fall voneinander durchaus nicht abhängige Phänomene aufzufassen.

Die stärkste Reaktion findet sich natürlich zu Anfang der Behandlung, und klingt bei fortgesetzter Behandlung in dem Maße ab, als die eingetretene Pigmentierung und das stärkere Zellwachstum die Haut dauernd erneuert und dadurch ihre Schichten widerstandsfähiger und undurchsichtiger macht.

Berücksichtigt man dies Verhalten bezüglich des Wachstums, so erhält man einesteils Einblick in den ganzen umfassenden Prozeß, der unter der chronischen Lichtwirkung vor sich geht — handelt es sich doch um eine sich immer wiederholende Erneuerung der Epidermis, deren Gewicht ungefähr $\frac{1}{2}$ kg beträgt, andernseits versteht man auch, weshalb die universellen Bogenlichtbäder als Hilfsmittel bei verschiedenen Hautkrankheiten angewendet werden können, bei denen die Erneuerung der Epidermis eine Rolle spielt.

Zusammenfassung.

Bei der Behandlung mit Kohlenbogenlicht kommt es zu einer Hauterneuerung, und zwar nicht allein zu Beginn der Lichtbäder — wenn auch da natürlich am kräftigsten — sondern auch späterhin.

Weitere Mitteilungen über schwere Arsenmelanosen und Hyperkeratosen nach kombinierter Neosalvarsan- und Salicyl-quecksilberbehandlung.

Von
Prof. Dr. **Julius Heller** (Charlottenburg-Berlin).

(Aus dem Garnisonlazarett II Berlin-Tempelhof.)

Mit 5 Textabbildungen.

In der Berliner klinischen Wochenschrift 1918 Nr. 46 habe ich über 3 Fälle berichtet, in denen im Anschluß an einer kombinierten Kur von Quecksilbersalicyl-Injektionen und Neosalvarsaneinspritzungen schwerste Hautentzündungen auftreten, die zu einer allgemeinen Melanose und zu Hyperkeratosen der Handteller und Fußsohlen Veranlassung gaben. Seit Veröffentlichung dieser Arbeit hatte ich noch Gelegenheit, 5 Fälle schwerster Dermatitis nach der obengenannten Behandlung zu beobachten, von denen 2 tödlich verliefen, während die übrigen gerettet werden konnten. Bei 2 Kranken entwickelte sich eine intensive Melanose, bei einem nur Hyperkeratose; dieser Patient starb so früh, daß der Nichtbeobachtung der Melanose wissenschaftlich nicht verwertet werden kann. Zwei Kranke zeigten nur das Bild schwerster Hautentzündung, litten aber weder an Melanose noch an Hyperkeratosen. Da das Auftreten der Hautfärbung und die pathologische Verhornung als Zeichen der Arsenintoxikation angesehen werden kann (oder wie ich beweisen werde, angesehen werden muß), haben die Beobachtungen als Salvarsanschädigungen ein erhebliches Interesse. Obwohl ich über die Krankheitsfälle in der Berliner Dermatologischen Gesellschaft 1919 und in der Berliner Urologischen Gesellschaft Oktober 1919 kurz berichtet habe, ist eine ausführliche Veröffentlichung der Einzelheiten erforderlich. Auf die Frage, ob in den von mir beobachteten Fällen die Melanose als Zeichen einer Arsenintoxikation anzusehen ist, oder wie Zieler glaubt, auf die Verwendung von Kriegsvaseline zurückzuführen ist, werde ich am Schluß eingehen.

Nachträglich möchte ich zu dem vielleicht schwersten Fall von Dunkelfärbung der Haut nach Dermatitis, der einen jungen Offizier (Nr. 2 meiner Arbeit in der Berl. klin. Wochenschrift) betrifft, erwähnen, daß bis Oktober 1919 eine wesentliche Aufhellung der Melanose eingetreten war. Der junge Mann, der unmittelbar nach

seiner Erkrankung allgemein für einen Neger gehalten wurde, der noch — er ist Akademiker — bei Beginn seines Studiums allgemeines Aufsehen erregte (vgl. Abb. 1), zeigt jetzt noch ein etwas dunkles Hautkolorit, das aber kaum noch auffällt. Ob die lange Zeit durchgeführten Darreichungen von Adrenalin einen günstigen Einfluß gehabt haben, vermag ich nicht zu entscheiden. (Nachschrift bei der Korrektur Mai 1920.) Inzwischen ist die Hautfärbung noch mehr geschwunden, so daß fast *Restitutio ad integrum* eingetreten ist. Mit Rücksicht auf die durch die Zeit gebotene Raumknappheit will ich einen typischen Fall von Purhauer (Münch. med. Wochenschr. 1917, Nr. 30, S. 999), den ich in meiner ersten Arbeit nicht zitierte, hier nur erwähnen (12 Hg. sal. zu 0,1 + 7 Inj. Altsalvarsan zu 0,3). Bruhns besprach in der Berl. Derm. Ges. April 1920 einen weiteren, tödlich geendeten Fall. Auch in der japanischen Zeitschrift für Dermatologie und Syphilis 1919 finden sich neue Fälle.

Ich gebe meine eigenen Beobachtungen:

Fall 4 (Fall 1—3 Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 46). St., 26 Jahre, bis zum Kriege gesund, August 1916 angeblich durch Lungensteckschuß verwundet (bei der Sektion fand sich kein Geschoß und keine für ein früher vorhanden gewesenes Geschoß sprechende Veränderung). Februar 1917 bis April 1917 wurde Pat. wegen Lungenentzündung im Lazarett „Neue Welt“ behandelt. 3. X. 1918 suchte er wegen hartem Schanker die Ambulanz des Garnisonlazaretts II auf; er erhielt 10 Hg. Salvarsaneinspritzungen intramuskulär zu 0,1 sowie 4 intravenöse Neosalvarsaninjektionen (1 mal Dos. II, 3 mal Dos. III). Am 12. XI. 1918 wurde er auf die Lazarettstation (Dr. Koller) aufgenommen, da sich eine Rötung und Schwellung der Gesichtshaut sowie ein mäßig starker Ikterus herausgebildet hatte. Die Behandlung (Infus. Rhei; Diät, Bettruhe, Borsalbe) brachte Besserung. Am 15. XI. 1919 wurde Pat. nach dem Reservelazarett Wünsdorf verlegt. Inzwischen war der Ikterus stärker geworden; der Ausschlag war in Form eines schuppenden Erythems auf die ganze Kopfhaut übergegangen. Die Leber war nicht geschwollen. Pat. erhielt noch eine Neosalvarsaneinspritzung am 16. XI. und eine Kalcemelinjektion am 18. XI. 1918. Wegen Zunahme des juckenden Ausschlags (allgemeine erythematöse desquamierende Dermatitis) erhielt der Pat. täglich intravenös 1 Liter physiologische Kochsalzlösung. In Wünsdorf stellte sich Fieberbewegung von unregelmäßigem Typus (etwas remittierend) bis 40° ein.

Pat. wurde nach dem Garnisonlazarett II zurückverlegt. Hier wurde am 11. XII. von mir hochgradiger Ikterus (fast viridis) festgestellt, außerordentlich verbreitete allgemeine disquamative Dermatitis; überall stoßen sich Schuppen in kleinen und größeren Fetzen von der geröteten Haut ab; eine Exsudation besteht nicht. (Wassermannsche Reaktion: jetzt negativ.) Das Jucken ist mäßig; der Kranke ist wohl etwas benommen und scheint auf Reize nicht allzu stark zu reagieren.

Neben der gelben (ikterischen) und der roten (erythematösen) Färbung tritt noch eine mäßig-intensive schwarzbraune Färbung (Melanose) hervor, die besonders im Gesicht, an den Schultern, auf der Bauchhaut und auf den Genitalien verbreitet ist. Auf den Handtellern und Fußsohlen besteht eine typische (Arsen) Hyperkeratose, wie sie auch in früheren Fällen beobachtet wurde. Der Harn ist ikterisch, aber frei von Eiweiß. Der Stuhl charakteristisch lehm-

farben. Der Schanker ist fast ganz geheilt; am rechten Mundwinkel findet sich eine ausgedehnte, Fünfmarkstückgröße erreichende, mit Borken bedeckte Ulceration, die einem malignen Syphilid gleicht. Das Fieber von unregelmäßigem, im allgemeinen remittierenden Typus erreicht 39° . In den inneren Organen wurden (Konsultation des Internisten des Lazarettes) Symptome einer leichten Bronchitis festgestellt. Wegen der Mundaffektion und der Möglichkeit einer malignen Lues wurden vom 20—30. XII. Sublimatinjektionen (ohne Erfolg) zu 0,012



Abb. 1. Fall 4. Arsenmelanose. Der ganze Körper gleichmäßig braunschwarz gefärbt, die untere Hand gehört einem normalen Kranken (Soldaten) und ist des Gegensatzes halber mitphotographiert.

gegeben. Nach einer Neosalvarsaninjektion von Dos. I am 31. XII. heilte das inzwischen handteller groß gewordene Geschwür am Mundwinkel in wenigen Tagen. Trotz aller therapeutischen Versuche (Diät, Kühsalben, Bäder usw.) verschlimmerte sich das Allgemeinbefinden mehr und mehr; das Fieber stieg bis 40° . Am 6. I. 1919 trat Exitus ein.

Die Sektion (Prof. Dr. Hardt) ergab als direkte letzte Todesursache: eitrige Bronchitis, gangränisierende Bronchopneumonie beider Lungen, beiderseitige fibrinöse Pleuritis. Nirgends fanden sich in den inneren Organen Symptome von Syphilis. Die Leber war, abgesehen von den ikterischen Veränderungen,

gesund. (Die Schnittfläche schmutzig braun mit Läppchenzeichnung.) Nieren, Nebennieren, Gehirn und Gehirnhäute zeigten makroskopisch durchaus normale Verhältnisse.

Die Leber, Milz, 1. Niere, Pankreas wurden im hygienisch-chemischen Laboratorium des Sanitätsamts des Gardekörps mit Reagenzien, die auf ihre chemische Reinheit geprüft waren, auf Arsen untersucht. Die Zerstörung der Organe erfolgte nach dem Verfahren von Fresenius. Nach der Methode von Berzelius-Marsh wurde Arsen nicht nachgewiesen.

Mikroskopisch wurde an der Leber keine bemerkenswerte Veränderung gefunden. An den Nieren konstatierte Prof. Dr. Hardt eine geringfügige Trübung und Schwellung der Epithelien der gewundenen Kanälchen; stellenweise sind die scharfen Zellgrenzen verlorengegangen, ein Kernschwund von Belang besteht nicht. In dem Lumen der Kanälchen und hier und da auch im Kapselraum liegt spärlich geronnenes Eiweiß. Zylinder fehlen, dagegen sind Gallenzylinder in geringer Zahl vorhanden; Glomeruli sind blutreich, ohne Schädigung. Hardt stellte nur eine ganz leichte Nephrose fest, die er auf den schweren Ikterus zurückführte. Er hält es für auffällig, daß die Schädigung so leichter Natur ist.

Die mikroskopische Untersuchung eines Stückes der Bauchhaut ergab verhältnismäßig geringe Veränderungen. Es ist ja verständlich, daß grade entzündliche Prozesse der Haut bei Exstirpation in vivo besser zur Geltung kommen, als post mortem. Stärkere Veränderungen zeigten die Hyperkeratose der Fußsohlen. Die Entzündung trat durch Vermehrung der Rundzellen in der subpapillären Zone der Haut mehr in den Vordergrund; die Papillen und entsprechend die Retezapfen sind teilweise erheblich verlängert; sie bilden keine gleichmäßig gestaltete Leiste, sondern einzelne haben sich zu Erhebungen formiert, die aus dieser Reihe der andern hervorragen. Entsprechend ist die stark verdickte Hornschicht gestaltet, die aus Lamellen gleichmäßig verhornter Zellen bestehen. Es handelt sich nicht um eine parakeratotische Bildung, sondern um eine echte Hyperkeratose, da ein deutliches Stratum granulosum (1 Zellreihe) vorhanden ist. Bemerkenswert sind die cystischen Erweiterungen des Schweißführungsausgangs beim Durchtritt durch den Retezapfen. Einzelne verdickte Zapfen bilden dadurch eine Art Wabenwerk. Die Haut in den tieferen Schichten ist ohne pathologische Veränderungen. Kein Zeichen des Ikterus ist festzustellen.

Die Melanose ist entsprechend dem klinischen Aussehen auch mikroskopisch nicht in der Haut der Fußsole zu konstatieren. In der Bauchhaut¹⁾ findet sich eine gewisse, nicht bedeutende Vermehrung des Pigmentes in der Basalschicht. Die Hauptmasse des pathologischen Farbstoffes liegt in der subpapillären Schicht. Fast stets kann man die feinen Farbkörnchen intracellulär oder wenigstens unmittelbar in der Umgebung eines gut gefärbten Zellkerns nachweisen. Oft adoptiert sich die Lagerung der Pigmentkörnchen ganz genau der Spindelform der Zellen. Wo die Farbkörnchenhaufen isoliert liegen, darf auf den Untergang der Zelle geschlossen werden. Noch mehr als in dem früher beschriebenen Fall, bei dem die Exstirpation des untersuchten Hautstückes in vivo gemacht wurde, fiel nur die Masse der Pigmente oder besser der pigmentierten Zellen in der Umgebung kleiner Blutgefäße auf. Der Gedanke, daß der Farbstoff im Blut gebildet und durch aus dem Blut auswandernden Zellen in die Haut gelangt, drängt sich zunächst dem objektiven Beobachter auf.

Bloch hat aber mit Recht davor gewarnt, in der Pigmentfrage aus morphologischen Bildern Schlüsse auf die Pigmentbildung zu ziehen und eine Hypothese von Gans zurückgewiesen (Entstehung des Pigments infolge des bei Arsen-

¹⁾ Über Einzelheiten des Hautbefundes vgl. meine oben zit. Arbeit in der Berl. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 46.

melanose besonders reichlich vorhandenen Eiweißzerfalls aus 2 Fermenten Tyrosinase der Haut und Oxydase + Peroxydase der Basalzellen und Mastzellen). Nimmt man die Blochschen Untersuchungen zur Grundlage eines Erklärungsversuches, so könnte man bei der Arsenmelanose an eine gesteigerte Aktivität des pigmentbildenden Fermentes (Dopaoydase) denken. Es müßte dann auch die Dopareaktion in den Basalzellen stärker auftreten. Es könnte aber die Arsenmelanose auch nach Analogie des Morbus Addisonii keine Vermehrung der Dopareaktion in der Haut zeigen. (Die starke Pigmentierung der Coriumzellen findet sich bei der Arsenmelanose und beim Addisonii.) Es träte dann die Hypothese von Bloch in ihr Recht, die annimmt, daß die Hyperpigmentation bei negativem Ausfall der Dopareaktion auf vermehrtem Angebot pigmentfähigen Materials (Pigmentvorstufen) beruhe. Man müßte weiter annehmen, daß die in der Nähe der Gefäße sich findenden pigmentbeladenen Zellen das in der Epidermis gebildete Pigment abtransportieren. Das Schwinden der Arsenmelanose hat ja den Abtransport des Pigmentes zur Voraussetzung. Die Häufung von Hypothesen ist aber wenig wertvoll; exakte Untersuchungen mit der Dopareaktion sind erforderlich.

Fall 5. F., 34 jähriger kräftiger Mann¹⁾, vor dem Kriege nicht krank gewesen, im Kriege durch Daumenschuß leicht verwundet, infizierte sich anfangs November 1918.

Es wurde bei ihm ein harter Schanker (*Spirochaetae pallidae* ++) sowie eine rechtsseitige Leistendrüsenerkrankung festgestellt. Mit Rücksicht auf den positiven Spirochätenbefund und auf die positive WaR. wurde die übliche Behandlung bestehend in einer kombinierten Kur von 12 Quecksilbersalicyl-Einspritzungen zu 0,1 und 5 Neosalvarsaninjektionen (die erste Dos. II, sonst Dos. III) durchgeführt. Die Kur wurde ohne Störung (auf einer Abteilung unserer



Abb. 2. Fall 5. Schwerste Dermatitis. Keine Arsenmelanose.

¹⁾ Leider ist in den Revolutionswirren die Originalkrankengeschichte, die alle Einzelheiten enthielt, verlorengegangen. Ich habe den Kranken erst von der Zeit (24. I. 1919) an selbst beobachtet, in der die Wendung zum Schlimmern eintrat.

Station) vertragen, insbesondere wurde keine Eiweißausscheidung festgestellt. Am Beginn des Jahres 1919 bemerkte man auf der Haut des Gesichtes eine feine Schuppung, die sich allmählich über die Haut des ganzen Körpers ausdehnte. Sofort wurde von jeder antisypilitischen Therapie abgesehen und indifferent behandelt (Puder). Vom 18. I. an nahm die Schuppung des Gesichtes zu; die Haut wurde dunkelblaurot und gedunsen. Auf dem ganzen Körper bildeten sich große, allmählich zusammenfließende Erythembezirke; die Haut begann zu nässen. Trotz der Behandlung, Puder, Umschläge mit Borwasser, essigsaurer Tonerdelösung, Kühsalben aus Lanolin und 1–2% essigsaurer Tonerdelösung, Bäder mit Kamillentee, trotz robrierender Behandlung verschlechterte sich das Befinden schnell; die Schwellung wurde immer stärker, die Exsudation größer, so daß die eintrocknenden Sekrete zu Borken wurden, die panzerartig die einzelnen Körperteile, insbesondere das Gesicht bedeckten. Pat. konnte die Augen nicht öffnen, Nahrung nur schwer aufnehmen. Pat. wurde allmählich soporös. Unter Zeichen von Herzschwäche starb er am 28. I. 1919. Die Fieberbewegung war nicht charakteristisch; vom 24. bis 27. I. bewegte sich die Temperatur um 38° (bis 38,4°). Erkrankung der inneren Organe konnte nicht festgestellt werden; der Harn war dauernd eiweißfrei. Auch die entleerte Menge war normal.

Sektion (Prof. Dr. Hardt): 24 Stunden nach dem Tode: Haut an Kopf, Hals, Unterarmen in starken Schuppen sich ablösend, das Gesicht eine einzige große nässende Wundfläche darstellend. Starke Hornbildung an den Fußsohlen, geringer an den Handtellern. Geringe Totenstarre; trotzdem vorgeschrittene Fäulnis. Muskulatur trübe braunrot; geringes Lungenödem; Milz: zerfließliche, weiche, trübe braunrote Pulpa. Leber: weich, trübe braunrot, Schnittfläche ohne Läppchenzeichnung. Nebennieren: zentral erweicht. Nieren: Kapsel leicht abziehbar, glatte Oberfläche, weiche Konsistenz. Auf der Schnittfläche das Gewebe trübe graurötlich mit verwaschenen Zeichnungen. Die Enddiagnose lautete: Dermatitis besonders des Gesichtes und der Unterarme, Lungenödem, eitrige Bronchitis, Septische Milzschwellung. Trübe Schwellung der Nieren und Leber; Leichte Verfettung der Aorteninnenhaut, vorgeschrittene Fäulnis.

Die mikroskopische Untersuchung von Leber und Niere habe ich selbst vorgenommen. Herr Prosektor Prof. Dr. Max Koch hatte die Güte, meine Präparate einer Prüfung zu unterziehen. In der Leber fiel die Dissoziation der Zellen auf; die Leberzellen zeigten schlechte Kernfärbung. Die mikroskopischen Veränderungen sind ein Beweis der starken Fäulnis der Organe. In den Nieren bestand der gleiche Zustand, der eine genaue Analyse aller Einzelheiten erschwerte. Immerhin wurde kein deutliches Zeichen einer Erkrankung, die als Nephrose oder Nephritis hätte gedeutet werden können, festgestellt. Dagegen ist ein anderer Befund sehr wichtig. Bei Färbungen mit Gram und Fuchsin wurden in den verschiedensten Teilen der Niere Herde festgestellt, die ihrer Form und ihrem tinktoriellen Verhalten nach als Mikrokokken-Embolien angesprochen werden mußten. Diese Herde fanden sich auch in der Glomerulis. Sie bestanden an den Stellen, an denen Einzelindividuen sich unterscheiden ließen; vorwiegend aus Streptokokkenformen, daneben sah man auch Diplokokken- und vor allem Staphylokokkenbildungen. Außerhalb der embolischen Herde lagen vereinzelte Mikroorganismen nur spärlich im Gewebe. Bemerkenswert ist der Befund von großen Zügen und zusammengeballten Kolonien von Streptokokken in einem kleinen Gefäß, das nicht durch einen Bakterienpfropf etwa verstopft war.

Epikritisch ist an diesem Fall bemerkenswert, daß er als Zeichen des Arsenizismus keine Melanose, wohl aber Hyperkeratose der Handteller und Fußsohle zeigte. Es ist anzunehmen, daß nur der akute

Verlauf das Auftreten der anderen sonst so typisch entwickelte Symptome unmöglich gemacht hat. Der Befund von Streptokokken in der Niere beruht meiner Ansicht nach auf einer Sekundärinfektion. Der Gedanke, daß Pat. etwa durch eine Injektion infiziert worden ist, ganz abzuweisen; Pat. machte seine Hg-Neosalvarsankur ohne Störung durch; nach der letzten Einspritzung Weihnachten (1918) trat bei sonst gutem Befinden die anfangs ganz leichte Hautentzündung auf,

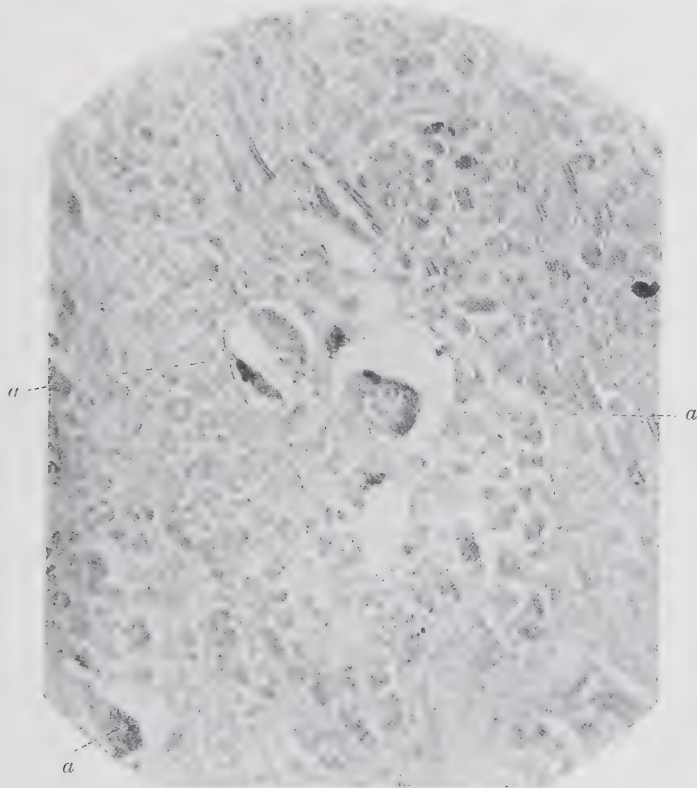


Abb. 8. Fall 5. Schnitt durch die Niere, bei *a* Streptokokkenembolien.

die sofort zum Abbruch jeder antisypilitischen Therapie Veranlassung gab. Eine artifizielle hämatogene Streptokokkeninfektion müßte sich weit früher bemerkbar gemacht haben. Fieber trat erst auf, als die Dermatitis höhere Grade erreichte und der exsudative Prozeß in den Vordergrund trat. Ich nehme an, daß erst von der Hautentzündung aus eine allgemeine Infektion eingetreten ist. Wahrscheinlich sollten die in das Blut eingedrungenen Streptokokken durch die Nieren ausgeschieden werden. Nur so erklärt sich das klinisch normale Verhalten des Harns und das Fehlen anderer pathologischer Prozesse in den

Nieren. Die Temperatursteigerung in der letzten Lebenswoche dürfte auf die Streptokokkensepsis zurückzuführen sein, die auch ungezwungen die schnelle Fäulnis der Leiche erklärt. (Sektion fand im Winter 22 Stunden nach dem Tode statt.) Hätte der Kranke noch länger gelebt, so wären sicher die Symptome der bakteriellen Nierenentzündung auch klinisch mehr in den Vordergrund getreten. Zweifellos versuchte die Niere die eingedrungenen Krankheitserreger auszuschcheiden.

Streptokokkensepsis nach vorangegangener schwerer Dermatitis ist außerordentlich selten. Forscher, die gerade auf diesem Gebiete besondere Erfahrung haben, z. B. H. Strauss und C. Benda erinnern sich nicht ähnliche Fälle gesehen zu haben. Aus der Literatur kann ich zur folgenden Beobachtung anführen:

Unna beschreibt (Dtsch. Med. Ztg. 1895, S. 569) bei einem 1jähr. russischen Auswandererkind ein nach Ablauf der Masern aufgetretenes, durch eine Aussaat von akneartigen Knötchen, die Neigung zur Konfluenz hatten, charakterisiertes Exanthem. Auf den Knötchen entwickelten sich Bläschen, die zum Teil Dellen zeigten. Unter steigendem Fieber und zunehmender Neigung zu Nasenblutungen ging das Kind am 5. Krankheitstage zugrunde. Histologisch fanden sich in der Haut sowohl im Gewebe als auch in den Capillaren Streptokokken. (Schweißdrüsen dagegen frei von den Mikroorganismen.) Die Sektion wies Schwellungen und Blutungen der oberen Luftwege, bronchopneumonische Herde in der Lunge, Schwellung der Milzfollikel, trübe Schwellung der Rindensubstanz der im ganzen anämischen, stark vergrößerten Nieren nach. In den Pusteln der Haut, in der Mundhöhle, dem Parenchym der Leber und der Nieren fanden sich Streptokokken.

Fall 6. S., 30-jähriger, bisher gesunder Mann, hat den Krieg ohne Verwundung oder Krankheit durchgemacht. 1909 hat Pat. eine Erkrankung gehabt, die für Syphilis angesehen wurde. Er erhielt einige Spritzen und Einreibungen, machte aber keine systematische Kur durch. 1915 Heirat, Frau abortierte im 5. Monat, zeigt kein klinisches Zeichen von Syphilis. Da Pat. 1918 an Blasenbeschwerden litt und das Blut November 1918 nach Wassermann zweifelhaft reagierte, erhielt er im Lazarett zu Hanau 4 Neosalvarsaneinspritzungen und 10 Sublimatspritzen, in Eisenach 2 Neosalvarsaneinspritzungen und 10 Einreibungen. Nach Abschluß der Kur war das Befinden ganz ungestört. Etwa eine Woche später, anfangs Januar traten rote Flecken im Gesicht auf; aber bald kam es zu einer allgemeinen Hautrötung und Fieber. Pat. wurde mit der Diagnose „Rose“ am 12. I. der Infektionsabteilung des Garnisonlazaretts II eingeliefert und auf meine Diagnose: toxische Dermatitis auf die Haut- und Geschlechtskrankenstation verlegt. Das Allgemeinbefinden war ziemlich gut, Harn eiweißfrei, Fieber 38 bis 39° etwas remittierend. Die Haut war in ganzer Ausdehnung geschwollen und gerötet, an vielen Stellen geplatzt und stark secernierend, an andern Partien besteht leichte Schuppung. Keine Melanose oder Hyperkeratose der Handteller und Fußsohlen. Der Krankheitsverlauf vom 13. I. bis 25. II. kann kurz geschildert werden. Die Hautentzündung erreichte den denkbar höchsten Grad; an einzelnen Stellen bestand allerstärkste Sekretion, an andern lamellöse Abschuppung; wo die Haut nicht von Borken und Sekreten bedeckt war, war sie hochrot gefärbt. Das Krankheitsbild erinnerte an die allerschwersten ausgedehnten Verbrennungen I. und II. Grades. Das Allgemeinbefinden wurde immer schlechter, die Temperatur war in der ganzen Zeit hoch fieberhaft, erreichte oft 40°, überstieg stets in den Nachmittagsstunden 39°. Der Puls wurde schlecht, Pat. magerte zum

Skelett ab, die Körper- und Kophaare gingen in ganzen Büscheln aus, so daß Pat. völlig kahl wurde. Alle Antipyretica waren vergeblich; permanente Waserbäder wirkten auf den lokalen Hautbefund, zumal wenn Kamillenzusätze gemacht wurden, nicht schlecht, griffen aber den Kranken sehr an. Auf die Ernährung und Erhaltung der Herzkraft wurde der größte Wert gelegt (Antipyretica zur Schonung der Kräfte). Trotzdem ging es dem Kranken immer schlechter, er wurde völlig soporös; er machte den Eindruck eines im letzten Stadium des Sopors befindlichen Kranken. Eine fast wunderbare Änderung des Krankheitsbildes trat ein, als das Höchster Antistreptokokkenserum von Meyer und Rumpel gegeben wurde. Pat. erhielt am 26. II. und 1. III. je 25 ccm subcutan. Die Temperatur ging herunter; der Kräftezustand hob sich, am 8. III. war die Temperatur unter 37°. Nun ging es bei guter Pflege schnell vorwärts, Pat. nahm an Körpergewicht zu, wenn auch leichte Schuppung an einzelnen Körperstellen noch bestand, so war eine Behandlung der Haut nicht mehr nötig. Anfangs April hielt es der ver-



Abb. 4. Fall 6. Schwerste Dermatitis; Haarausfall, Melanose, bemerkenswert der Kontrast d. weißglänzenden oberflächlichen Narben auf d. Brust.

heiratete Pat. für erforderlich, einen Lazaretturlaub zur Erwerbung einer frischen Gonorrhöe zu benutzen. Obwohl bei dem Kranken nur gelegentlich ganz vorübergehend eine Salbe aus Lgr. alumin. acetin. und Lovan, bzw. aus Friedenslanolin benutzt worden war — die Haupttherapie waren permanente Bäder — entwickelte sich Mitte Februar 1919 eine immer stärker werdende allgemeine Melanose der Haut, die besonders intensiv an der Brust, am Bauch und der Streckseite der Unterextremitäten war. Der Kranke wurde in der Aprilsitzung der Berl.



Abb. 5. Fall 3 (in der Berl. klin. Wochenschr. 1918 Nr. 46 publiziert). Hyperkeratose der Fußsohlen. In Fall 6 war die Affektion nicht ganz so deutlich.

schwer wie in Fall 6. Der Pat., ein etwa 40 Jahre alter Soldat, war nicht auf unserer Station, aber mit der gleichen Menge Salicylquecksilber und Salvarsan behandelt worden.

Fall 8 gleicht insofern Fall 7. als er ohne Melanose und Hyperkeratose verlief. Die Hauterkrankung war recht beträchtlich, aber weniger intensiv als in den schlimmsten der übrigen Fälle. Das Fieber war hartnäckig. Der Krankheitsverlauf war durch das Auftreten zahlloser Furunkel kompliziert, er erinnerte völlig an den Fall 3 (Berl. klin. Wochenschr.). In dieser Beobachtung ist es nicht

Dermatol. Gesellsch. vorgestellt. Die Hautfärbung war nicht so intensiv wie in meinen Fällen 1 und 2, aber ausgedehnter als in Fall 4. Auffällig kontrastierten die weißgelblichen Narben, die wohl von tiefen Hautrhagaden stammten, gegen die dunkel schwarzbraun gefärbte übrige Haut. Am 16. II. bemerkte ich zuerst eine geringe Hyperkeratose der Handteller, eine etwas stärkere der Fußsohle. Letztere wurde bis Anfang April durchaus typisch, während die übermäßige Verhornung der Volae manus zurückging. Mitte April begann die Melanose geringer zu werden, die Hyperkeratose der Fußsohle sich zurückzubilden, das Haar zu wachsen. (Vgl. Abbildung 4 und 5.)

Fall 7. Gleicht völlig Fall 6 bis auf das Eintreten der Melanose und der Hyperkeratose. Die Hauterkrankung bot das oben geschilderte Bild dar, das Allgemeinbefinden war aber nie auch nur annähernd so

von der Hand zu weisen, daß das Quecksilber eine Rolle spielt. Nachdem am Beginn der Kur wiederholt Neosalvarsan gegeben war, wurde die Behandlung wegen Störungen des Allgemeinbefindens und leichter Erythembildung abgebrochen. Es werden in mehrtägigen Intervallen Sublimat einspritzungen 0,012 gemacht. Einmal folgte der Injektion eine verhältnismäßig schnell vorübergehende Erythembildung. Da aber wegen der Art der Syphilis (mittelschwere Handgelenkserkrankung) WaR. positiv (keine Gonorrhöe); Besserung und Heilung bei spezifischer Therapie, Fortsetzung der spezifischen Behandlung unerlässlich war, wurde nach Abklingen des Erythems wieder Sublimat einspritzungen gemacht. Nunmehr trat die oben skizzierte Hauterkrankung auf. Man könnte in diesem Falle eine Hydrargyri-dermatitis erblicken; andererseits hat man mit Recht darauf aufmerksam gemacht, daß die Hautentzündungen nach Quecksilber doch eigentlich alle in wenigen Wochen ablaufen. Ich selbst erinnere mich nicht, in der Vorsalvarsanzeit jemals eine über Monate sich hinziehende Quecksilberdermatitis gesehen zu haben. Der Pat. zeigte sonst keine Quecksilbersymptome, insbesondere war die Harnabsonderung quantitativ und qualitativ normal.

Für die wissenschaftliche Verwertung müssen die Fälle 7 und 8 außer Betracht bleiben, da ein Beweis für ihre Abhängigkeit von der Arsentherapie nicht gegeben werden kann. Im Gegenteil hat der weitere Verlauf des Falles 8 ergeben, daß die Quecksilberkomponente mehr in Betracht kommt, als das Arsen. Die Behandlung der durch alle möglichen Komplikationen protahierten Krankheit wurden von Herrn Dr. O. Dreyer zu Ende geführt. Die spätere Anwendung von Neosalvarsaneinspritzung wurden reaktionslos vertragen. Ein Versuch, ob bei dem P. jetzt nach der Quecksilberanwendung wieder ein Exanthemausbruch erfolgte, ist nicht gemacht worden. Der Objektivität halber mußte auch dieser Fall kurz erwähnt werden.

Die geschilderten ersten 6 Fälle geben trotz Abweichungen im einzelnen ein einigermaßen typisches Bild. Kein Kranker zeigt, wie dies eigentlich bei Quecksilberexanthemen die Regel ist, bei Beginn der Behandlung Zeichen der Idiosynkrasie; bei allen entsteht die Hauterkrankung erst am Ende der Kur. Kein Patient zeigt sonstige Zeichen der Empfindlichkeit gegen Quecksilber, insbesondere nicht Stomatitis, ja Patient 4 verträgt sogar die doch schnell resorbierten Sublimat einspritzungen, ohne mit einem Nachschub der Erkrankung zu reagieren; nur der Patient 2 zeigte vorübergehend eine Nierenreizung, die übrigen waren dauernd eiweißfrei; bei den drei letzten wurde auf die Diurese besonders geachtet; er konnte kein Symptom einer durch Hg. bedingten funktionellen Sperrung der Nieren (Wechselmann) festgestellt werden. In den beiden sezierten Fällen wurden die Nieren zwar nicht normal gefunden, in Fall 4 war jedoch die ganz unbedeutenden Nephrose sicher durch den Ikterus bedingt; in Fall 5 war die Nierenveränderung eine Folge des sekundär sub finem vitae aufgetretene Sepsis. Hyper-

keratosen der Handteller und Fußsohlen bildete sich bei allen 6 Kranken. Die Verhornungsanomalien entwickelten sich im Fall 3, 4, 5 und 6 unter der Beobachtung des Arztes. Ausgedehnte Melanosen entstanden nach Abklingen des Exanthem bei Fall 1, 2, 4 und 6; Fall 5 starb vor dem Termin, an dem die Hautfärbung aufzutreten pflegt. Fall 1 wurde sicher, Fall 4 wahrscheinlich mit Kriegsvaselinsalbe behandelt, Fall 4 und 6 wurden aber gar nicht mit Vaseline eingerieben. Der hautklinisch vielleicht schwerste Fall 3 wurde am ausgiebigsten der Salbenbehandlung unterzogen, gerade bei ihm trat keine Melanose auf. Im Garnisonlazarett II wurde auf der Hautstation Kriegsvaseline bei einer nach Tausenden zählenden Menge von stationären und ambulanten Kranken angewendet; trotzdem sehr häufig allgemein Dermatitis zur Beobachtung kam, ja bei der Behandlung der Psoriasis provoziert wurde, kam kein Fall von Melanose zur Beobachtung. (In der Privatpraxis und auf meiner Station im Lazarett Eisenbahn-Regiment I habe ich 6 Kriegsmelanosen gesehen.) Wäre es nicht sonderbar, wenn gerade die Quecksilber-Neosalvarsanfälle, die später auch Hyperkeratose der Handteller und Fußsohlen zeigen, Melanosen bekommen? Diese Dunkelfärbung war fast stets eine völlig diffuse, während die nach Kriegsvaseline auftretenden ebenso wie die Riehlsche Dermatose doch ganz unregelmäßig die einzelnen Körperteile befällt. Dunkelfärbungen, die den ganzen Menschen negerschwarz färben (Fall 1, 2, 6), sind Zeichen einer allgemeinen Intoxikation, wie sie nach Arsengebrauch, eintritt. Ganz ausgeschlossen ist es, Melanose und Hyperkeratose durch die Wirkung des Quecksilbers erklären zu wollen. Kein Lehrbuch der Pharmakologie kennt eine solche Nebenwirkung des Quecksilbers, jedes beschreibt sie als Folge der Arsenintoxikation. Inzwischen haben Löhe und Buschke Fälle beobachtet, bei denen Melanosen, allerdings in weniger schwerer Form, nach der Salvarsananwendung allein auftreten. Aus der Arndtschen Klinik wurde Mai 1920 in der Berliner Dermatologischen Gesellschaft ein Fall allerschwerster Dermatitis vorgestellt, der im Garnisonlazarett II (Dr. Fritz Lesser) 8 Neosalvarsan-Einspritzungen zu 0,6 (kein Hg) erhalten hatte. Mit diesen Bemerkungen erledigen sich wohl die Einwände die Karl Ziehler (Berl. klin. Wochenschr. 1919 Nr. 15) gegen die Deutung meiner Fälle gemacht hat. Unerklärt bleibt freilich die sonderbare Tatsache, daß in den Beobachtungskreis eines einzelnen so viele Fälle gelangt sind. Keinesfalls liegt dies an der Art unserer Behandlung, denn von den 6 Fällen wurden nur 2 ganz, 1 teilweise, 3 gar nicht auf unserer Abteilung behandelt. (Auch von den beiden kurz skizzierten Dermatitisfällen ohne Melanose und Hyperkeratose (7 und 8) wurde einer in einem anderen Lazarett behandelt.) In allen Fällen

waren die Salvarsandososen keine großen, die Quecksilbermengen die allgemein üblichen.

So bedauerlich die unerwünschten Nebenwirkungen des Salvarsans auch sind, so wenig kann ich in ihnen einen Grund zur Einschränkung der auch von mir für segensreich gehaltene Ehrlichschen Therapie erblicken. Wir haben nach wie vor die Pflicht, bei einem so wichtigen Heilmittel rücksichtslos die Nebenwirkungen zu veröffentlichen; hoffen wir, daß es der experimentellen Forschung gelingt, die schädlichen Folgen zu vermeiden, die günstige Wirkung zu steigern.

Über die Darstellung der Gonokokken in Gewebsschnitten.

Von

Karl Herxheimer.

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M.)

Vergleicht man die Färbungsmethoden für Gonokokken in Sekreten und in Schnittpräparaten, so sieht man sofort, daß die letzteren von der Forschung stiefmütterlich behandelt worden sind. Und nicht nur das, auch die Zuverlässigkeit vieler Tinktionsverfahren, soweit sie die Darstellung im Gewebe betreffen, ist keine sehr große. In den letzten Jahren nun haben die Mitteilungen über diese Technik ganz aufgehört, so daß, wer sich über die Literatur informieren will, noch eine lückenlose Zusammenstellung von Jadassohn im Handbuch der Geschlechtskrankheiten 1910 findet.

Wie schon angedeutet, leiden viele dieser Methoden, die auf der Färbung der Gonokokken mit basischen oder sauren Anilinfarbstoffen beruhen, bei Entfärbungen mit den verschiedensten Mitteln, worunter namentlich die verdünnte Essigsäure eine Rolle spielt, daran, daß sie nicht immer die Gonokokken färben bzw. nur einen Teil derselben darstellen. Es braucht aber kaum hervorgehoben zu werden, wie wichtig eine Darstellungsweise ist, die in jedem Falle die Gonokokken sichtbar macht. Eine solche Methode, die freilich keineswegs eine differentialdiagnostische genannt werden kann, da sie auch andere Mikroorganismen färbt, und die nicht einmal metachromatisch ist, aber trotzdem die Gonokokken deutlich erkennen läßt, weil sich die Konturen in etwas dunklerer Färbung von der Umgebung abheben, soll in folgendem mitgeteilt werden.

Das Material meiner Untersuchungen mit der neuen Methode umfaßt 2 Fälle von Pyosalpinx, 1 Fall von indurierter Bartholinitis und 11 Fälle von Paraurethritis gonorrhoeica, wovon ich einen Fall der gütigen Übersendung des Herrn Kollegen Erich Hoffmann-Bonn verdanke.

Die Härtung geschah in allen Fällen in Formolalkohol. Die frühere Annahme, daß der Alkohol absolutus der Darstellung der Gonokokken Abtrag tue, ist nicht voll aufrechtzuerhalten, wie schon Zieler, M. Winkler und Rothe festgestellt haben. Eine mehrtägige bis mehrwöchige Fixierung der Gewebsstücke in Alkohol schadet der

Tinktionsfähigkeit der Gonokokken nichts. Über die Färbungsfähigkeit von Stücken nach Alkoholfixierung von einem Monat bis zu 3 Jahren fehlt mir die Erfahrung. Eine Anzahl von Paraurethritisfällen, die länger als 3 Jahre in Alkohol gehärtet waren, und die sicher vorher Gonokokken enthalten hatten, ließen diese nach 3, 5, 10, 20 Jahren mit keiner Methode mehr zur Darstellung bringen. Anders, wenn alkoholgehärtete Stücke auf dem Paraffinblock zur Anwendung gelangten. In diesem Falle konnten mindestens nach 3 Jahren die Gonokokken noch gefärbt werden. Anderweitige Fixierungsmittel scheinen ebenfalls von Einfluß auf die Darstellung der Gonokokken im Gewebe zu sein, da z. B. mit Lugolscher Lösung fixierte Stücke mit allen Methoden negative Resultate ergaben. Die Einbettung geschah in allen Fällen in Paraffin und die Schnitte wurden paraffiniert gefärbt.

Die Prozedur der Färbung gestaltete sich so, daß die Schnitte in einer Giemsalösung 1 : 10 von 12—24 Stunden belassen wurden, alsdann wurden sie in $\frac{1}{4}$ proz. Tannin 10—15 Minuten unter Kontrolle des Mikroskops differenziert, ferner in destilliertem Wasser 1—2 Stunden ausgewaschen, dann in Alkohol absolutus eingetaucht, in Xylol aufgehellt und in Canadabalsam konserviert.

Zur Kontrolle wurden Sekretpräparate von Gonorrhöikern entweder nach Alkoholfixation oder nach Fixation durch die Flamme und Färbung mit der 10proz. Giemsalösung, mindestens 10 Minuten lang, und Differenzierung mit $\frac{1}{4}$ proz. Tannin 1—2 Minuten behandelt. Hierbei heben sich die Gonokokken von den umliegenden Zellbestandteilen ganz wie in den Schnittpräparaten deutlich durch die blauschwarze Farbe ab. Zwar werden die Gonokokken bei der Methylgrün-Pyronin-Methode rot gefärbt, so daß die Differenzierung vom übrigen Gewebe deutlicher in die Augen fällt und etwa den Farbenton hat wie die mit dieser Methode dargestellten Unnaschen Plasmazellen. Es ist jedoch zu betonen, daß nach meinen vielfachen Versuchen die Giemsa-Tannin-Methode zuverlässiger ist als die Methylgrün-Pyronin-Methode, die, wie früher schon z. B. von Schridde, so neuerdings von E. Hoffmann (schriftliche Mitteilung) angewandt wird. Ebenso übertrifft sie an Zuverlässigkeit die von mir schon vor längerer Zeit angewandte Färbung mit Kresylechtviolett, die auch von Homberger benutzt wurde. In einem Falle von Paraurethritis gonorrhöica waren die Gonokokken so reichlich in den Schnittpräparaten mit der Giemsa-Tannin-Methode dargestellt zu sehen wie in einem Sekretpräparat einer akuten Gonorrhoe. Jedenfalls wurden in fast allen Schnitten des oben erwähnten durchuntersuchten Materials Gonokokken im Gewebe damit gefunden, während mit den anderen Tinktionsmitteln von mir die Gonokokken in Schnittpräparaten wesentlich in Hohlräumen dargestellt werden konnten.

Gerbstoffe, die wir zuerst verwandten, wie Kaprinde, Gerbrinde, *Parkia africana*, *Mimosarinde* usw. brachten keine Vorteile. Was die Differenzierung anbetrifft, so ist anzunehmen, daß die in den alten Lösungen dieser Gerbstoffe enthaltenen Säuren (die alten Lösungen waren die besten) die Färbung begünstigten.

Versuche mit anderen Farbstoffen und Differenzierungsmitteln, wie sie teilweise in der Literatur schon festgelegt waren, führten zu Resultaten, die nicht mit der beschriebenen Methode verglichen werden konnten, ebenso haben andere Farbstoffe, die wir neu versuchten, insbesondere Cyanochin und Carbol-Gentianaviolett zu brauchbaren Resultaten nicht geführt. Von Immedialreinblau gilt das bezüglich des Kresylechtvioletts Gesagte.

Endlich ist noch festzustellen, daß bei der Giemsalösung Niederschläge nicht selten sind; sie sind nicht immer zu vermeiden, hängen jedoch in der Regel davon ab, ob man schneller oder langsamer mischt. Bei schnellerer Mischung gibt es wenig oder keine Niederschläge, bei langsamerer sind in der Regel viel Niederschläge vorhanden. Aber selbst die hiernach unschwer zu vermeidenden kleinen Niederschläge stören uns bei der Betrachtung der Gonokokken in den Schnitten kaum, weil sie die Azurfarbe tragen, während die Gonokokken, wie oben schon erwähnt, scharf blauschwarz im Bilde hervortreten.

Wenn wir an Hand unseres freilich nicht allzu großen Untersuchungsmaterials ein Urteil über die Möglichkeit, die Gonokokken in Gewebsschnitten darzustellen, abgeben sollen, so würde es etwa wie folgt lauten: Mit den verschiedensten Methoden kann man auch aus in Alkohol gehärtetem Material, wenn dasselbe nicht zu lange in Alkohol gelegen hat, die Gonokokken färberisch darstellen, insbesondere mit Löfflerscher Methylenblaulösung, polychromem Methylenblau, Gentianaviolett, Carbofuchsin, Kresylechtviolett. Distinkter, weil metachromatisch, färben sich die Gonokokken im Gewebe mit Methylgrün-Pyronin. Bezüglich der Reichhaltigkeit an Gonokokken werden diese Methoden von der Giemsa-Tanninmethode, wie es scheint, übertroffen. Daß die Darstellung mit Giemsa-Tannin für den Nachweis der Gonokokken im Gewebe besonders zuverlässig ist, erhellt aus der Tatsache, daß sie mehr Gonokokken im Gewebe zur Darstellung bringt als die anderen Darstellungsweisen. In Hohlräumen von Paraurethritiden, Bartholinitiden, Pyosalpinx ist es nämlich leichter, die Gonokokken darzustellen als im Gewebe. Dieser Punkt müßte von zukünftigen Bearbeitern des beregten Themas berücksichtigt werden. Auch darf nicht vergessen werden, daß man die Gonokokken, analog wie die Tuberkelbazillen im völlig verkästen Gewebe, an Orten völliger Vereiterung nicht findet.

Epidemie einer durch Gerstenstaub hervorgerufenen erythemato-vesikulösen Hauterkrankung.

Von

Dr. Menahem Hodara (Konstantinopel).

Ich möchte von einer Epidemie berichten, die ich seit 1½ Jahren in Konstantinopel beobachtete und die durch Berührung mit Staub wahrscheinlich verdorbener Gerste veranlaßt war. Nie vorher sah ich eine derartige Epidemie und glaube daher, daß es von einigem Interesse sein dürfte, sie hier zu veröffentlichen. Sie trat gruppenweise in Familien auf, die mit solcher wahrscheinlich verdorbenen Gerste hantiert hatten und dabei mit dem Staube in Berührung kamen.

Der erste Fall, den ich beobachtete, eignete sich in einer reichen, aus 10 Gliedern bestehenden Familie, von denen 3—4 Personen (Frauen) zu mir kamen. Es war die Hausfrau mit ihren Leuten. Sie hatten an Gesicht, Hals, Händen, Unterarmen und oben am Rumpf größere und kleinere Flecke von unregelmäßiger Gestalt, rot, erythematös, teilweise ödematös, urticariaartig, teilweise mit kleinen, hellen, oder mehr oder minder getrübten Bläschen. Brennen, heftiges Jucken, Unbehagen, ja — wie sie sagten — auch etwas Fieber. Sie erzählten, daß die anderen Familienglieder ebenfalls mehr oder weniger heftig befallen seien, und erklärten: „Wir hatten Säcke Gerste. Beim Umschütten dieser Gerste in verschiedene Geräte lagerte sich Staub ab, und die Leute, die am meisten damit zu tun hatten, wurden am heftigsten befallen, während die weniger diesem Staube ausgesetzten leichter davorkamen.“ Die Krankheit tritt nicht sofort auf, es besteht eine Periode der Inkubation von einem bis zwei Tagen, dann beginnt das Brennen und Jucken und die erythematösen, mehr oder weniger ödematösen und stellenweise vesikulösen Flecke nicht nur im Gesicht und am Halse, sondern auf der Brust, am Abdomen sowohl als an den Armen, dort, wo der Gerstenstaub hat auf die Haut dringen können. Die Dermatitis dauert 3 bis 7 Tage, die erythematösen, ödematösen und urticariellen Flecke sowie die ödematöse Geschwulst der Augenlider fangen an zurückzugehen, sich abzuplatten und weniger rot zu werden, die kleinen Bläschen beginnen einzutrocknen und sich in kleine Krusten zu verwandeln und endlich blaßt das Erythem ab und verschwindet abtrocknend gegen den 15. Tag in den stärksten Fällen, während die leichteren, nicht ödematösen und bläschenlosen Erytheme am 4. bis 7. Tage spurlos, ohne Pigmentation und ohne Behandlung verschwinden. Ich habe noch ungefähr 30—40 Fälle beobachtet, einige in Gruppen, andre einzeln. So wurden z. B. Lastträger, die mit Säcken Gerste beladen waren, sämtlich befallen. Der letztbeobachtete Fall war charakteristisch. Es handelte sich um eine Familie, die ein Haus auf dem Lande mietete. Das Haus wurde ungereinigt überlassen. Die Familie begann, das Haus zu kehren; alle damit Beschäftigten waren dem Staube ausgesetzt, und nach 2 Tagen war die ganze Familie mit diesem erythemato-vesikulösen, juckenden und schmerzenden Hautleiden an Gesicht, Hals, an den Händen und selbst an gewissen bedeckten

Teilen, an Rumpf, Abdomen, Armen usw. behaftet. Einer der heftigsten Fälle sah im Gesicht aus wie ein typisches Jodexanthem in Form von kleinen erythematösen Flecken, deren jeder ein Bläschen enthielt. Durch Nachfrage ergab sich, daß dieses Landhaus eine Gerstenniederlage war, und als man die Gerste fortbrachte, versäumte man auszukehren und ließ allen Gerstenstaub zurück. Die Kranken selbst erklärten mir, daß unter den Dorfbewohnern diese erythematovesikulöse Hauterkrankung bekannt sei und sich in den Dörfern hier und da vereinzelt zeige, veranlaßt durch den Staub von durch lange Lagerung in geschlossenen und besonders feuchten Räumen verdorbener Gerste.

Persönlich hatte ich bis jetzt keine Gelegenheit, dergleichen Fälle zu sehen, aber entschieden müssen wir in Konstantinopel dieses Jahr eine Menge verdorbener Gerste gehabt haben, da nur ich allein im Laufe dieser Epidemie 30—40 Fälle beobachtete. Jetzt seit 4—5 Monaten sieht man keinen einzigen neuen Fall mehr.

Ich kann hinzufügen, daß ich bei dieser Epidemie auch hier und da einen oder zwei Fälle dieser Hauterkrankung beobachtet habe, die durch andre Feldfrüchte, wie Bohnen- oder Reisstaub veranlaßt waren. Allerletzt beobachtete ich 8—10 Personen, die von einem gestrandeten Schiffe Säcke mit Reis abluden, der, wie sie sagten, sehr verdorben war, verfault durch lange Feuchtigkeit, und alle boten nach Inkubation von 2 Tagen das Erythem mehr oder minder stark, je nach dem Grade, wie sie dem Staube ausgesetzt waren, aber relativ viel weniger heftig als die nach Gerstenstaub beobachtete Hauterkrankung. Hier war die Krankheit nur erythematös und verschwand in 8—10 Tagen.

Als ich von dieser seit einem Jahre beobachteten Epidemie der Dermatologischen Gesellschaft zu Konstantinopel in ihrer Sitzung am 28. XII. 1919 Mitteilung machte, kannte ich nicht die Arbeit der Herren Loir und Legagneur - Le Hâvre, die in der Presse Médicale vom 23. XI. 1919 in Paris erschien und den 10. XII. nach Konstantinopel kam. Diese Autoren beobachteten zu Hâvre eine Epidemie von vesikulösem Erythem, das durch Gerstenstaub hervorgerufen wurde, dessen Ursache nach diesen Autoren ein pediculoider Acarus ist, den sie in dem Gerstenstaube gefunden hätten, und heilten ihre Kranken durch Krätzebehandlung, die sie empfehlen. Ich möchte hier besonders die Tatsache hervorheben, daß meine 40 Fälle von Gersten- oder Reisstaub-Dermatitis in Zeit von 2—4 Wochen, ohne jedwede Behandlung, ohne Beihilfe irgendwelcher keimtötenden, antiparasitären Mittel, alle spontan heilten — eine Tatsache, die künftige Beobachter solcher Epidemien interessieren dürfte. (Übersetzt von Paul Unna jr.)

Über einen Naevus lipomatodes cutaneus superficialis der linken Glutäalgegend.

Von

Erich Hoffmann und Emil Zurhelle.

Mit 3 Textabbildungen.

(Aus der Hautklinik der Universität Bonn [Direktor: Prof. E. Hoffmann].)

P. G. Unna hat das Verdienst, der Lehre von der Abstammung der so häufigen weicheren und härteren Fleischwarzennaevi neue Bahnen gewiesen und durch zahlreiche Untersuchungen besonders an kleinen Kindern die Theorie von der epithelialen Herkunft der Naevuszellen soweit gestützt zu haben, daß die Mehrzahl der Pathologen und Dermatologen sie nunmehr angenommen hat. Seine Auffassung ist neuerdings von Bruno Bloch¹⁾ durch Untersuchungen über die Herkunft des Hautpigmentes bestätigt worden, da dieser Autor mit Dioxyphenylalanin (Dopa) auch in Naevuszellen die sonst nur in Epidermiszellen auftretende Dopaoxydasereaktion nachzuweisen vermochte.

Wieweit die Spezifität der Blochschen Lehre durch Kreibichs Nachweis einer Reaktion mit p-Dimethylphenylendiamin²⁾ beeinflußt wird, mag hier dahingestellt bleiben. Auch wir³⁾ konnten Blochs Befunde — speziell auch an einem Fibromelanom der Nase, das ganz langsam auf dem Boden eines Pigmentnaevus entstanden war — bestätigen und erörterten im Anschluß daran die Streitfrage der epithelialen bzw. mesodermalen Entstehungsweise der Naevi, wobei der eine von uns (Hoffmann) für den Fall der Richtigkeit der Unna-Blochschen Theorie die Hypothese aufstellte, daß sich in der Epidermis schon frühzeitig gewisse wanderungsfähige und in ihrer Gestalt veränderungsfähige Zellen (Langerhanssche Dendritenzellen) differenzieren, aus welchen auch die Naevuszellen hervorgehen.

Zu dieser Auffassung führte uns der Vergleich mit rein epithelialen Naevis, wie sie als Schweißdrüsen-, Talgdrüsen- und follikuläre Naevi bzw. naevusartige Epitheliome gut bekannt sind und

1) Dieses Archiv **124**, 129 und Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **5**, 179.

2) Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 13.

3) Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 23.

sowohl in bezug auf ihre Form wie die Lagerung der Zellen im Verbande den Epithelcharakter weitgehend festhalten.

Die Blochschen Funde erschienen so bedeutsam, daß auch Ribbert¹⁾ sich veranlaßt sah, Stellung dazu zu nehmen und sie mit der von ihm vertretenen Lehre der mesodermalen Natur seiner Chromatophorome in Übereinstimmung zu bringen, indem er annahm, daß die Naevuszellen und Chromatophoren, wenn sie epithelialer Herkunft seien, diesen ihren ursprünglichen Charakter weitgehend verloren hätten. Das Interesse für diese sicher oder wahrscheinlich vom Epithel stammenden Naevi ist so sehr in den Vordergrund gerückt, daß andere Naevusformen ihnen gegenüber in den Hintergrund getreten sind. Wenn aber schon über die aus bindegewebigen Elementen zusammengesetzten Naevusformen weit weniger veröffentlicht worden ist, so gehören zu den noch am wenigsten bekannten Naevusformen wohl die aus Fettgewebe oder angehäuften Fettzellen bestehenden.

Da wir neuerdings in der Lage waren, einen oberflächlichen lipomatösen Naevus in der Glutäalgegend zu beobachten und histologisch zu untersuchen, so möge über diesen seltenen und interessanten Befund näher berichtet werden.

Bei einem 25jährigen Manne mit Urethritis gon. ant. et post., Epididymitis gon. sin. und Balanitis erosiva circinata fand sich über der linken Gesäßhälfte ein ausgedehnter Naevus, der nach Angabe des Pat. von Geburt an bestehen soll. Der Naevus setzt sich zusammen aus zahlreichen einzelstehenden, in der Mitte weitgehend zusammengeflossenen flachen Erhabenheiten der Haut; sie beginnen handbreit unter der Crista iliaca in der linken hinteren Axillarlinie mit einer erbsengroßen Efflorescenz. Fingerbreit von dieser entfernt, etwas nach abwärts und hinten gelegen finden sich vier weitere gleich große papulöse Erhebungen. Die Hauptmasse aber füllt den inneren Winkel des unteren äußeren Quadranten der linken Gesäßhälfte aus und erstreckt sich hier über ein quadratförmiges Gebiet von 6 cm Seitenlänge. Im innersten Winkel dieses Bezirkes sind ein erbsengroßer, daneben ein mandelförmiger und außerdem noch mehrere Herde mittlerer Größe sichtbar. Die äußere untere Hälfte des quadratförmigen Bezirkes ist fast in ganzer Ausdehnung von zusammengelagerten, ineinander übergehenden Erhabenheiten ausgefüllt, deren Anordnung ebenso wie diejenige der vorher beschriebenen eine scharf ausgeprägte Richtung von oben lateralwärts nach unten medialwärts erkennen läßt. In dieser gleichen Richtung erstreckt sich ein gleichfalls strichförmig zusammengesetzter Streifen von etwa $\frac{1}{2}$ cm Breite und $2\frac{1}{2}$ cm Länge nach unten.

Die eigenartigen Gebilde prominieren etwa 1—2 mm über die Haut und sind durch gröber strukturierte Falten oberflächlich gefeldert; ihre Farbe weicht stellenweise von derjenigen der normalen Haut wenig ab, besitzt aber einen mehr gelblichen Farbenton, der besonders deutlich bei durch Drücken hervorgerufener Blutleere hervortritt. Bei dieser Gelegenheit wird besonders ein erbsengroßer mehr gelber Flecken sichtbar, der einzelstehend inmitten der übrigen Gebilde gelagert kaum über das Niveau der Haut prominert. Die Konsistenz aller Gebilde ist weich; beim Zusammenschieben der umgebenden Haut wölbt sich der Naevus z. T. hernienartig nach Art der Maculae atrophicae hervor.

¹⁾ Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 29, Nr. 4.

In seinem Aussehen erinnert der flache aus mehr oder weniger nahe beieinander stehenden papulösen Erhebungen zusammengesetzte Naevus an einen Talgdrüsennaevus, nur ist seine Konsistenz weicher.

In der linken Oberbauchgegend finden sich drei Querfinger breit voneinander entfernt zwei hirsekorngroße, blaßbraunrötliche flache Naevi (gewöhnliche weiche Naevi).

Zur histologischen Untersuchung wurde ein gut bohnengroßer Herd excidiert und in 10% Formalin und 70% Alkohol fixiert.

Mikroskopisch zeigt der Tumor bereits bei Hämatoxylin-Eosinfärbung einen ungewöhnlichen Reichtum an siegelringartigen, ohne weiteres als Fettzellen erkennbaren Gebilden in den oberen Schichten der Cutis, die an einzelnen Stellen sogar bis in den Papillarkörper hineinreichen. Die Epidermis ist entsprechend dem klinisch erkennbaren Naevuscharakter der Geschwulst uneben, überall von gleichmäßiger das normale Maß nicht überschreitender Dicke und zeigt mehrere flachwarzenförmige Erhebungen.

Die Hauptmasse jeder Vorbuchtung wird durch eine reichliche Ansammlung der erwähnten Fettzellen in den oberen Schichten der Cutis gebildet. Diese Zellen liegen hier locker aneinandergereiht ohne besondere Beziehung zu den Anhangsgebilden der Epidermis und ohne bestimmte Anordnung, vor allem stehen sie nicht in Zusammenhang mit den Zellen des subcutanen Fettgewebes. Schon bei Hämatoxylin-Eosinfärbung fällt auf, daß das die Fettzellen umgebende Bindegewebe sich schwächer rot färbt; bei stärkerer Vergrößerung baut es sich auf aus zarten Fasern, die in großem Gegensatz stehen zu den derben Fasern des Cutisgewebes und an Zartheit sogar die Fasern des Papillarkörpers übertreffen.

Von diesem blassen Untergrunde heben sich die spärlichen, meist spindelförmigen eingestreuten Zellen vermöge ihres rötlich gefärbten Protoplasmas scharf ab. Noch deutlicher dokumentiert sich die Veränderung der Bindegewebsfärbung in der nächsten Umgebung der Fettzellen bei van Gieson-Präparaten, wo auch bei sonst starker Rotfärbung nur die gerade noch sichtbare Nuance einer blaßrosa Färbung von diesem Fibrillennetzwerk sichtbar ist. Auch bei dieser Färbung erscheint der Protoplasmaleib der spindelförmigen Zellen blaßrötlich. Eine gleiche Abschwächung der Bindegewebsfärbung findet sich an den ent-



Abb. 1. Photographie des Naevus an der linken Glutäalgegend.

sprechenden Stellen bei Färbung nach Mallory und Verocay. Am schönsten tritt die Veränderung des kollagenen Gewebes bei polychromer Methylenblaufärbung hervor; diese bringt im ganzen betroffenen Bereich dieser Aufhellungen, auch an Stellen, wo im Mittelpunkt nur eine einzige Fettzelle sichtbar ist, eine äußerst scharf erkennbare metachromatische Blaufärbung zum Vorschein, die an äußerst feine distinkte Fäserchen gebunden ist. Dieselbe Rotfärbung findet sich deutlich von dem Blau des Bindegewebes unterscheidbar bei Behandlung der Schnitte mit Kresylechtviolett. Allerdings tritt hier die Fibrillenbildung nicht hervor, vielmehr hat man den Eindruck eines wabig gebauten Schleimgewebes.

Die elastischen Fasern sind gut erhalten, nur im Bereich dieses Gewebes bis auf geringe Reste geschwunden. In Flemmingscher Lösung fixierte Präparate und Gefrierschnitte mit Scharlachrotfärbung bestätigen die Annahme, daß es

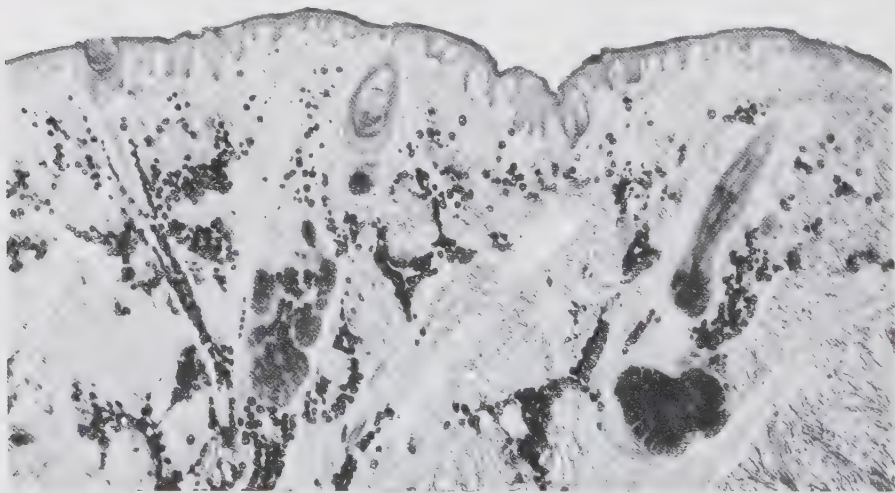


Abb. 2. Scharlachrotfärbung eines Gefrierschnittes mit Hämatoxylingegenfärbung. Vergr. 20fach.

sich um Fettzellen handelt. Bei der Prüfung auf Doppelbrechung fanden sich keine Cholesterinkrystalle, wohl aber in einigen Fettzellen kugelförmige Haufen nadelförmiger Krystalle, die sich beim Erwärmen auflösten und bei abermaligem Erkalten — im Gegensatz zu den Cholesterinkrystallen — nicht wieder auftraten (Fettsäure- oder Margarinkrystalle).

Neben diesen cutanen Veränderungen fand sich in den untersten Schichten der Epidermis besonders im Bereich der Retezapfen fast durchweg vermehrtes feinkörniges Pigment von brauner Farbe. Gleichartiges Pigment findet sich an diesen Stellen auch in Chromatophoren des Papillarkörpers, die teils einzeln liegen, teils an kleine Infiltrate angegliedert sind. Polychromes Methylenblau färbt dieses Pigment grün. An vereinzelt Stellen, wo die Fettzellen besonders hoch hinaufreichen, liegen diese spindelförmigen Chromatophoren im Bereich des die Fettzellen umgebenden Schleimgewebes. Weiter nach abwärts läßt das Pigment sich nicht beobachten.

Es handelt sich somit um einen systemisierten Naevus der Glutäalgegend, der aus mehr oder weniger gelblich gefärbten

papulösen vielfach dicht aneinandergelagerten weichen warzigen Erhebungen besteht, die sich bei seitlichem Druck nach Art der Maculae atrophicae hernienartig vorwölben lassen. Der Naevus erinnert makroskopisch am meisten an einen Talgdrüsennaevus, zeigt aber bei mikroskopischer Untersuchung lediglich eine Einlagerung von Fettzellhaufen in den oberen Schichten der Cutis ohne Zusammenhang mit dem subcutanen Fettgewebe und ohne Beziehung zu den völlig unveränderten Anhangsgebilden der Epidermis. Daneben ist eine mit der Fetteinlagerung augenscheinlich in Zusammenhang stehende, durch Metachromasie und Aufhebung bzw. Verfeinerung der kollagenen Fasern leicht erkennbare Veränderung des Bindegewebes in unmittelbarer Nähe der Fetteinlagerung und ferner ein Schwund des elastischen Gewebes festzustellen. Außerdem ist im Bereich des Naevus eine Zunahme feinkörnigen Pigments und vielleicht auch eine geringe Vermehrung der Chromatophoren in der Papillarschicht nachweisbar.

Die genannten Prozesse stehen wohl zweifellos in genetischem Zusammenhang und die Annahme, daß die Fettbildung auf Grund einer primären Veränderung des kollagenen Gewebes sich entwickelt hat, ist wohl am wahrscheinlichsten.

Interessant ist die gleichzeitige Vermehrung des intraepidermoidalen Pigments, die allerdings nur in geringem Grade vorhanden ist. Naevuszellen konnten wir nirgends finden. Fibroblasten und Capillarendothelien zeigten sich in dem betroffenen Bezirk ebenfalls etwas verändert, die letzteren erschienen stellenweise etwas geschwollen.

Von einer epithelialen Herkunft der diesen Naevus zusammensetzenden Elemente — abgesehen von dem vielleicht nur zufällig vermehrten Pigment — kann hier nicht die Rede sein, wenn auch eine Bildung mucinöser Substanz im Epithel unter gewissen Umständen vor-

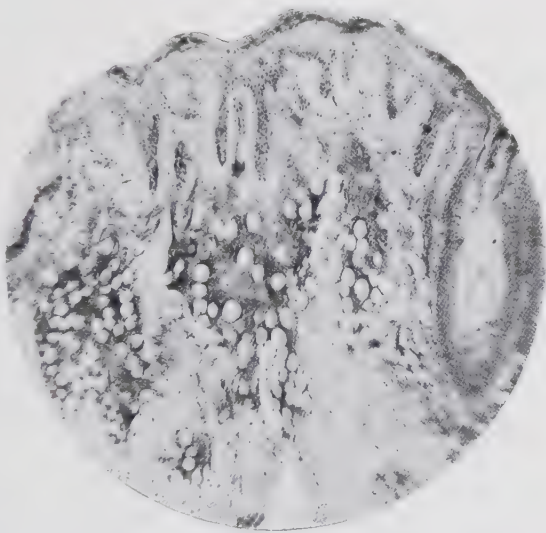


Abb. 8. Färbung mit polychromem Methylenblau. Rötliche (in der Wiedergabe dunkle) Metachromasie in der Umgebung der als helle Lücken erkennbaren Fettzellen. Vergr. 40fach.

kommen kann (vgl. Aschoff, Lehrbuch d. pathol. Anat.). Hier muß eine mucinöse oder mucinoide Metamorphose der kollagenen Substanz angenommen werden, um so mehr als die Zellen der Epidermis und ihrer Anhangsgebilde weder Fett- noch Mucinbildung aufwiesen.

Das überwiegende, theoretisch so interessante Vorkommen von Fettzellen und Fettgewebe in den oberen Schichten der Cutis in diesem systemisierten flachen und weichen Naevus gab dem einen von uns (E. Hoffmann) Veranlassung, dies Muttermal als *Naevus lipomatodes cutaneus superficialis* zu bezeichnen, und veranlaßte uns, nach ähnlichen Beobachtungen in der einschlägigen Literatur zu suchen.

Dabei konnte ein ganz analoger Fall nicht gefunden werden, und es scheint auffallend wenig über derartige Formen bekannt zu sein. Unna¹⁾ scheint zuweilen Fettzellen in Naevis gefunden zu haben, er glaubt eine gewisse Vermehrung derselben beim Wachstum gesehen zu haben, das er sich nicht erklären kann, da er an eine spontane Entstehung des Fettgewebes an jedem beliebigen Ort des Bindegewebes nicht glauben mag.

Brocq²⁾ erwähnt „*Naevi materni lipomatodes caractérisés par la présence dans les aréoles dilatées du derme d'une grande quantité de cellules adipeuses* (Walther), ils peuvent arriver à constituer d'énormes tumeurs. Leur surface est d'un blanc jaunâtre; leur consistance molle, pas fluctuante.“ Leider gelang es uns nicht, den zitierten Autor irgendwo aufzufinden.

Hierher gehörig sind ferner die Bemerkungen von Rist³⁾ betreffend „l'existence des naevi mous en dégénérescence lipomateuse, qui sur une coupe se montrent constitués à peu près uniquement par du tissu adipeux, qu'il paraît impossible de faire dériver du pannicule hypodermique“ und von Darier⁴⁾ in seiner Abhandlung über Lipome „Enfin, il n'est pas rare que la néoformation adipeuse soit associée avec une néoplasie fibreuse, muqueuse, ... constituant des fibrolipomes, des myxolipomes, etc.“

Ausgedehnte Fälle von *Naevus lipomatodes*, die zwar histologisch nicht untersucht wurden, theoretisch aber hierher gehören, wurden vorgestellt von Hyde⁵⁾, der ähnliche Fälle von Manassei (1877) und Scarenzio (1877) erwähnt, im Jahre 1885 bei einem 3 Jahre alten Knaben mit ausgedehntem schwimuhosenartigem Pigmentmal mit eingestreuten kleineren und größeren (bis hühnereigroßen!) Lipomen, von Little⁶⁾ (1910), gleichfalls mit hühnereigroßen Fettgeschwülsten

¹⁾ Histopathologie der Hautkrankheiten S. 1156.

²⁾ Traité élémentaire de derm. prat. 2, 587. 1907.

³⁾ La pratique dermatol. 3, 571.

⁴⁾ La pratique dermatol. 4, 678/9.

⁵⁾ Journ. of cut. and ven. diseases 1885, S. 193.

⁶⁾ Royal Soc. of Med. 17. Nov. 1910. Ref. dieses Archiv 107, 464.

bei einem 10 Wochen alten Knaben und von Fox¹⁾ (1912); hier waren die lipomatösen Massen an der Brust, am Nacken und an beiden Armen lokalisiert.

Diese Lipombildungen in Naevus können aber mit unserem Falle nicht wohl verglichen werden, da es sich um geschwulstartige Bildungen handelt. Auch ein Fall von Kromayer²⁾ ist hier zu erwähnen, bei dem an beiden Füßen ebenfalls kleinkirschgroße, pemphigusblasenartige oberflächliche Lipome ohne Zusammenhang mit dem subcutanen Fettgewebe gefunden wurden. Hand in Hand mit diesen beschriebenen Veränderungen ging eine Abnormität der gesamten Haut mit Ausnahme des Gesichts und der Hände, welche auf einer Entwicklung von Fettgewebe in der Cutis vasculosa beruhte. Auch dieser Fall wird von dem Autor nicht sowohl als Naevus als vielmehr als Lipomatosis cutis superficialis aufgefaßt. Schließlich findet sich noch eine kurze Notiz bei Jadassohn³⁾, der auf einen von Lennhoff untersuchten Fall Bezug nimmt. Er sagt hier, daß die oberflächliche Fettgewebeeinlagerung in einem seiner Fälle (Dr. Lennhoff) an die Möglichkeit denken lasse, daß auch in den gewöhnlichen Exemplaren der Naevi bisher nicht voneinander zu differenzierende epitheliale und bindegewebige resp. endotheliale u. a. Elemente vorhanden sind. Genauer über diese Beobachtung findet sich leider nicht.

Der von uns beschriebene Fall darf demnach prinzipielle Bedeutung beanspruchen, da er zeigt, daß es in den oberen Cutisschichten auch aus Fettzellen und Fettgewebe zusammengesetzte Naevi gibt, die genetisch wohl auf eine Metaplasie des kollagenen Gewebes zurückzuführen und bindegewebiger Herkunft sind. Ob der geringen Vermehrung des epidermoidalen Pigmentes dabei eine mehr als zufällige Bedeutung beizumessen ist, muß bei der Geringfügigkeit der Pigmentvermehrung und dem Fehlen jeglicher Naevuszellen dahingestellt bleiben.

¹⁾ New York. Derm.-Ges. 27. II. 1912. Ref. dieses Archiv **115**, 298.

²⁾ Allg. Dermatol. 1896, S. 185.

³⁾ Dieses Archiv **117**, 716.

Über das Solarson.

Von

Dr. Heinrich Hörlein.

(Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium der Farbenfabriken vorm. Friedrich Bayer & Co.)

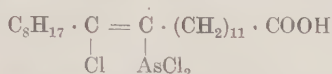
Im Oktober vorigen Jahres, anlässlich der Trauersitzung der Chemischen Gesellschaft für den unvergeßlichen Emil Fischer, wurde von berufener Seite auch der Förderung gedacht, welche die medizinische Wissenschaft in theoretischer und praktischer Beziehung aus seinen sich über ein Menschenalter hin erstreckenden Arbeiten in so reichem Maße erfahren hat. Der größte Teil seiner Lebensarbeit galt ja der Erforschung von biologisch höchst wichtigen Körperklassen, der Purinbasen, Zuckerarten, Eiweißstoffe, Nucleinsäuren usw. Demgegenüber ist die Zeit, die Emil Fischer auf praktisch therapeutische Probleme verwandt hat, geradezu verschwindend klein zu nennen und doch zählen die Ergebnisse dieser Bemühungen mit zu dem Wertvollsten, was die pharmazeutische Chemie an synthetischen Heilmitteln überhaupt aufzuweisen hat. Es sei nur an die zusammen mit seinen Schülern Fritz und Lorenz Ach bewirkte Synthese des Coffeins und Theophyllins (Theocins) und an die Auffindung des Veronals und Sajodins erinnert. Außerdem sind aber Fischers Erfindungen auf diesem Gebiet nun ihrerseits wieder der Ausgangspunkt für zahlreiche andere Heilmittel geworden, die von der chemischen Industrie in Anlehnung an die grundlegenden Arbeiten von Emil Fischer geschaffen worden sind. So verhält es sich auch mit dem Solarson, über dessen Herstellung und Eigenschaften ich heute kurz berichten will, wobei ich zugleich nachträglich einem Wunsche Emil Fischers folge, der mir noch kurz vor seinem Tode nahegelegt hatte, über diese Versuche einmal ausführlich zu publizieren. Ganz in seinem Sinne liegt es zweifellos, diese Veröffentlichung in der Festschrift zu Ehren des auch von ihm hochgeschätzten heutigen Jubilars, dessen Verständnis für chemische Fragen Fischer immer besonders anerkannte, stattfinden zu lassen, zumal sich das Solarson auch unter den Dermatologen zahlreiche Freunde erworben hat.

Das letzte von Emil Fischer und zwar zusammen mit Georg Klemperer in die Therapie eingeführte Heilmittel ist das Elarson

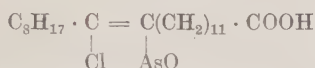
gewesen, das in einer in der Januarnummer der Therapie der Gegenwart 1913 erschienenen gemeinsamen Abhandlung dieser beiden Autoren weiteren Kreisen bekannt gegeben wurde. Über die chemischen Prinzipien, die zum Elarson führten, berichtete Emil Fischer ein Jahr später in den Annalen der Chemie. Es ist eine höchst originelle Reaktion, die er da beschrieben hat, nämlich die Addition von Arsentrichlorid an die dreifach ungesättigte Behenolsäure, wobei die dreifache Bindung dieser Säure



zu einer doppelten aufgelöst wird unter Entstehung eines chlorhaltigen Komplexes,



der beim Behandeln mit Wasser die beiden an Arsen gebundenen Chloratome abgibt, während das an Kohlenstoff gebundene Chloratom erhalten bleibt:



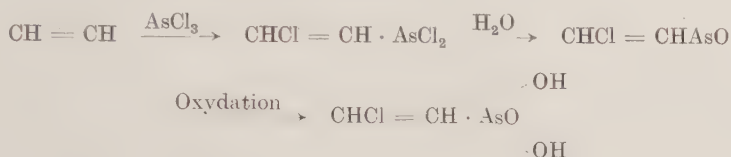
Das Strontiumsalz dieser letzteren Säure ist das Elarson. Es ist mit Rücksicht auf seine Unlöslichkeit in Wasser nur zu peroralen Darreichung geeignet. Aber auch die Alkalisalze der Elarsonsäure eignen sich nicht zur subcutanen Injektion, weil sie den Charakter von Seifen haben. Es galt also in anderer Weise das von Emil Fischer aufgefundene Prinzip zur Herstellung eines für Injektionszwecke geeigneten Arsenpräparates nutzbar zu machen, welche Aufgabe ebenso wie die technische Durcharbeitung der Elarsonherstellung in dem unter meiner Leitung stehenden wissenschaftlichen Laboratorium der Elberfelder Farbenfabriken durchgeführt wurde, und ist es das Verdienst der Herren Dr. Callsen und Dr. Grüttefien, in beiden Fällen die richtigen Wege beschritten zu haben.

Die Darstellung eines wirklich brauchbaren subcutanen Arsenpräparates war uns seit Jahren von zahlreichen Ärzten als besonders dringliche Notwendigkeit hingestellt worden. Zweifellos hat ja auch diese Art der Arsenzuführung vor der peroralen Darreichung gewichtige Vorzüge: Einmal belästigt sie den Verdauungstraktus des betreffenden Patienten nicht, ferner gewährleistet sie im allgemeinen eine raschere Wirkung. Die Salze der arsenigen Säure kommen für diesen Zweck deshalb nicht in Betracht, weil ihre Lösungen stark reizen, so daß Injektionen derselben meist Schmerzen, Schwellung und Entzündung verursachen. Man war daher schon früher dazu übergegangen, nach organischen Arsenverbindungen zu suchen, die diese Übelstände nicht aufwiesen. Vor Ausbruch des Weltkrieges erfreuten sich besonders die

unter verschiedenen Namen in den Handel gekommenen Salze der Mono- und Dimethylarsinsäure (Kakodylsäure), vor allem die Spezialitäten der Pariser Firmen Clin und Comar großer Beliebtheit. Sie bestachen durch ihren hohen Gehalt an Arsen bei relativ geringer Giftigkeit, erwiesen sich bei der Einspritzung im großen ganzen als reizlos und erschienen daher für längere Kuren besonders geeignet. Indessen konnten diese angeblichen Vorzüge nur kurze Zeit bei oberflächlicher Betrachtung standhalten. Das Urteil über die Kakodylate ist heute von pharmakologischer und klinischer Seite längst gesprochen: sie werden nur deshalb gut vertragen, weil in ihrem Molekül das Arsen so fest gebunden ist, daß, wie dies zuerst von Thomas R. Fraser und nach ihm von Heffter u. a. nachgewiesen wurde, normalerweise nur winzige Bruchteile im Organismus abgespalten werden und zur Wirkung gelangen. Die so viel gerühmte Ungiftigkeit der Kakodylsäure beruht also darauf, daß die Hauptmenge, ohne eine Arsenwirkung entfaltet zu haben, unverändert den Organismus verläßt. Wäre dies nicht der Fall, so würden eine oder wenige der üblichen Dosen die schwersten Intoxikationen zur Folge haben, wie eine einfache Rechnung ergibt. Die gebräuchlichen 5 und 10proz. Kakodylatlösungen von Clin enthalten nämlich pro Kubikzentimeter 19 und 38 mg Arsen in latenter Bindung, also ein Multiplum der Maximaldosis. Es ist demnach als ein wahres Glück zu betrachten, daß nachgewiesenermaßen nur ein geringer Bruchteil (nach Heffter nur etwa 2—3%) in Aktion tritt. Aber es muß ein unbehagliches Gefühl erwecken, daß man den therapeutischen Nutzeffekt nicht im Voraus zu bestimmen vermag. Wie schon v. Noorden festgestellt hat, „bestehen keine festen quantitativen Beziehungen zwischen den Mengen des eingeführten Kakodylats und dem Umfang der Spaltung. Wenn man einen so giftigen Körper wie Arsen anwendet, muß man aber auch jederzeit berechnen können, wieviel des Giftes im Körper zur Wirkung gelangt. Dies ist bei der Kakodyltherapie unmöglich“. Auch Poulsson spricht mit anderen Worten dasselbe aus, wenn er sagt: „Solange die Überlegenheit der Kakodylate auf klinischem Wege nicht unzweifelhaft bewiesen ist, tut man besser, an genau dosierbarem Arsen festzuhalten.“

Alle diese zeitlich vor der Solarsonerfindung liegenden Feststellungen von berufener ärztlicher Seite, deren Bedeutung ich wiederholt mit Exzellenz Fischer mündlich erörtern konnte, spornten uns natürlich mächtig an, dem empfundenen Übelstand baldmöglichst abzuhelpfen. Die Realisierung gelang schließlich unter Verwertung der von Fischer ausgeführten Additionsreaktion von Arsentrichlorid an Verbindungen mit dreifacher Kohlenstoffbindung, nur gelangten nicht wie im Falle des Elarsons Säuren der Acetylenreihe (Behenolsäure), sondern Acetylenkohlenwasserstoffe zur Anwendung, um den seifigen Charakter der

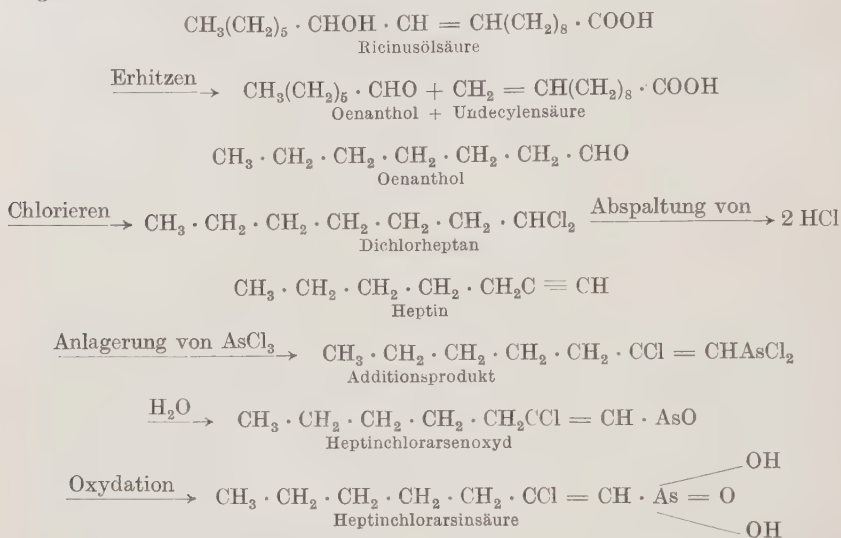
Reaktionsprodukte zu vermeiden. Andererseits fehlte bei diesen Kohlenwasserstoffen die zur Salzbildung befähigte Carboxylgruppe, so daß man nach einem anderen Weg suchen mußte, um die erhaltenen Arsenverbindungen wasserlöslich zu machen. Dies gelang denn auch durch Oxydation des ursprünglichen Additionsproduktes, in dem das Arsen in dreiwertiger Form vorliegt, zur entsprechenden Arsinsäure, die dasselbe in fünfwertigem, zur Salzbildung befähigten Zustand enthält. Am einfachsten Acetylenkohlenwasserstoff, dem Acetylen selber, stellt sich die hier angedeutete Reaktionsfolge formelmäßig so dar:



Die auf diese Weise erhältliche Acetylenchlorarsinsäure ist eine prachtvoll krystallisierende Substanz vom Schmelzpunkt 131°, löslich in Wasser, Alkohol und Aceton, schwer löslich in Ligroin. Auch ihre Alkalisalze sind spielend wasserlöslich. Bei der physiologischen Prüfung, die von dem Leiter des pharmakologischen Laboratoriums unserer Firma, Herrn Dr. Impens, durchgeführt wurde, zeigte sich indessen, daß mit der Acetylenchlorarsinsäure das angestrebte Ziel, ein Präparat mit voller Arsenwirkung zu schaffen, noch nicht ganz erreicht worden war. Das Produkt nimmt eine Zwischenstellung zwischen den Kakodylaten und der arsenigen Säure ein, die allerdings nach der letzteren Seite stark verschoben ist. Jedoch ist die geringere Toxizität ein Beweis dafür, daß das Arsen im Organismus nicht vollständig zur Abspaltung gelangt. Der Nachteil der Kakodylate, mit denen man, wie oben ausgeführt, eine völlig unkontrollierbare Arsenmenge je nach dem Grade der den einzelnen menschlichen Individuen zukommenden Spaltungsfähigkeit dem Körper zuführt, wäre also mit der Acetylenchlorarsinsäure gemildert, aber noch nicht völlig beseitigt gewesen. Über die mit diesem Präparat ausgeführten Tierversuche vergleiche im einzelnen die später folgende Tabelle.

Man stand also vor der Notwendigkeit, in der angedeuteten Richtung weiter zu suchen. Unsere Vermutung, daß mit verlängerter Kohlenstoffkette die Labilität des Arsenatoms noch weiter zunehmen würde, erwies sich als richtig. Im Interesse möglicher Kürze möchte ich es mir versagen, alle sonstigen bei dieser Gelegenheit hergestellten Verbindungen und ihre Wirkung zu beschreiben, vielmehr möchte ich gleich zu der Verbindung kommen, die als Lösung des gestellten Problems gelten kann, zu der Heptinchlorarsinsäure. Dieselbe leitet sich von einem Acetylenkohlenwasserstoff mit 7 Kohlenstoffatomen ab,

dem Heptin, das seinerseits wiederum aus dem Aldehyd Oenanthol durch Chlorierung und Abspaltung von 2 Molekülen Salzsäure entsteht. Das Oenanthol wird durch Erhitzen von Ricinusöl neben Undecylensäure erhalten. Die hier angedeuteten Reaktionen werden durch folgendes Schema veranschaulicht:



Die Heptinchlorarsinsäure krystallisiert in feinen Blättchen vom Sp. 115°. Sie enthält rund 30% Arsen (genau 29,29%).

Das Handelsprodukt Solarson ist die einprozentige isotonische Lösung des Ammoniumsalzes dieser Säure; es kommt in Ampullen zu 1 ccm = 3 mg Arsen (Größe I) und 2 ccm = 6 mg Arsen (Größe II) in den Verkehr und ist diese letztere Packung speziell auf Anregung von dermatologischer Seite geschaffen worden, weil zur Behandlung von Hautleiden häufig etwas größere Arsengaben erforderlich sind, als sie der innere Mediziner zur Beeinflussung von Anämie, Chlorose usw. benötigt.

Beim Behandeln mit Alkalien läßt sich aus dem Solarson im Gegensatz zu den Kakodylaten, die unter diesen Bedingungen überhaupt nicht verändert werden, das Arsen quantitativ abspalten. Entsprechend ist das Verhalten im tierischen Organismus. Im Tierversuch ist die Toxizität des Solarsons, auf Arsen berechnet, ungefähr dieselbe wie die der arsenigen Säure. Mathematisch genau läßt sich dies allerdings nicht belegen, weil bekanntlich die Verträglichkeit der arsenigen Säure bei den verschiedenen Individuen derselben Tierart in ziemlich weiten Grenzen schwankt und ähnliche Erscheinungen naturgemäß auch beim Solarson auftreten. Als Ergebnis einer ganzen Reihe von Versuchen

fand Herr Dr. Impens die nachstehenden Werte, denen zum Vergleich die in der Literatur für Kakodylsäure, Methylarsinsäure und arsenige Säure angegebenen Werte gegenübergestellt sind:

		Kakodyl- säure	Methyl- arsin- säure	Acetylenchlor- arsinsäure	Solarson	As ₂ O ₃ bzw. Kaliumarsenit
Maus von 20 g subcutan	Dosis toler.	0,02 g	0,05 g		0,0001 g	
	Dosis letal.	0,025 g	0,066 g		0,0002 g	
Kaninchen pro Kilo intravenös	Dosis toler.	0,3 g	0,5 g	0,022 g = 0,009 g As	0,0132 g = 0,004 g As	
	Dosis letal.	0,4 g	0,66 g	0,03 g = 0,012 g As	0,0198 g = 0,006 g As	0,007 g As ₂ O ₃ = 0,005 g As
	subcutan	Dosis toler.		0,08 g = 0,032 g As	0,057 g = 0,017 g As	
		Dosis letal.		0,12 g = 0,048 g As	0,066 g = 0,02 g As	0,01 g As ₂ O ₃ = 0,007 g As
	per os	Dosis letal.			0,066 g = 0,02 g As	
Hund pro Kilo subcutan	Dosis toler.			0,01 g = 0,004 g As	0,0026 g = 0,0008 g As	
	Dosis letal.			über 0,01 g = über 0,004 g As	0,0033 g = 0,001 g As	
intravenös	Dosis letal.					0,002—0,003 g Kaliumarsenit

. Auf die klinischen Erfahrungen mit dem Solarson möchte ich als Nichtfachmann nicht eingehen. Auch sind darüber bereits zahlreiche Abhandlungen in der medizinischen Fachpresse erschienen, ferner ist das Solarson nach all den Mitteilungen, die uns darüber zugegangen sind, offenbar schon so zum Allgemeingut der deutschen Ärzteschaft geworden, daß es sich erübrigt, an dieser Stelle noch mehr darüber zu sagen. Besonders klar wurde uns die große Beliebtheit, die sich das Solarson in den wenigen seit seiner Einführung verflossenen Jahren erworben hat, als wir dasselbe vorübergehend mit Rücksicht auf die Schwierigkeit der Beschaffung des Ausgangsmaterials Ricinusöl nur in beschränktem Umfang liefern konnten, welche Hemmungen aber jetzt endgültig beseitigt sind.

Nur auf zwei Fragen, die häufig von ärztlicher Seite aufgeworfen werden, möchte ich zum Schluß noch kurz zu sprechen kommen, die Möglichkeit einer Nervenschädigung nach Solarson ähnlich wie nach Atoxyl oder anderen aromatischen Arsenabkömmlingen und das Fehlen des Knoblauchgeruches in der Ausatemungsluft nach Solarsongebrauch. Diese letztere Tatsache macht die Anwendung des Präparats den Patienten gegenüber der Kakodylattherapie natürlich besonders angenehm. Sie findet ihre Erklärung in der oben wiedergegebenen Konstitution der Solarsonsäure, die keine Möglichkeit zum Entstehen von Kakodylverbindungen (zwei Methylradikale in Verbindung mit einem Arsenatom) bietet, wie sie bei der Reduktion der Kakodylsäure durch Magenwand, Darm, Leber und andere innere Organe gegeben ist. Auch Nervenschädigungen sind nach Solarson trotz seiner ausgedehnten Anwendung in vielen Hunderttausenden von Fällen noch niemals beobachtet worden. Sie sind aber auch nicht zu erwarten, da sich das Solarson im Gegensatz zum Atoxyl, das den Arsenrest an einen aromatischen Benzolkern gebunden enthält, von einem rein aliphatischen Kohlenstoffderivat ableitet. Das ist nun wiederum die Ursache, daß das Solarson keinerlei spezifische Wirkung auf experimentelle Trypanosomen- und Spirilleninfektionen im Tierversuch besitzt (ebenso wie alle übrigen bisher bekannten aliphatischen Arsenverbindungen), in dessen erleichtert es durch seine allgemeine Wirkung auf die Zelle dem Organismus den Kampf mit den Spirochäten und ist nach vielfachen uns gewordenen Mitteilungen zufolge seiner roborierenden Wirkung zur Unterstützung bei Quecksilberkuren, Nervenlues usw. schon häufig mit gutem Erfolg herangezogen worden.

(Aus der Böhmisches Dermatologischen Klinik in Prag [Vorstand: Prof. Dr. F. Šamberger].)

Über eine atypische Form von Aktinomykose.

Von

Dr. **Karl Hübschmann**,

Assistent der Klinik.

Mit 10 Textabbildungen.

Die pathogenen Trichomyceten und Trichobakterien, von welchen die ersteren zu den Hyphomyceten, die letzteren zu den Schizomyceten gezählt werden, sind von Petruschky in der letzten Ausgabe des Kolle-Wassermannschen Lehrbuches wie folgt eingeteilt worden:

Trichomyceten: a) Actinomyces,
b) Streptothrix.

Trichobakterien: a) Cladothrix,
b) Leptothrix.

Der „Actinomyces“ ist nach ihm gekennzeichnet „durch die von ihm allein gebildeten Strahlenkranzformen im lebenden Körper“.

„Streptothrix“ ist durch „reichliche, echte Verzweigung, welliges Wachstum, später Fragmentation und Bildung von Conidienketten, die als Fortpflanzungsorgane dienen“, charakterisiert.

Die Trichomyceten sind von den Trichobakterien genügend scharf abgegrenzt. Dagegen ist die Abgrenzung der Aktinomykose gegen die Spezies „Streptothrix“ nicht immer leicht durchführbar. In der Literatur, welche sich mit dieser Frage beschäftigt, finden wir oft Fälle, welche die Merkmale beider Gruppen besitzen, wie auch solche, welchen bestimmte Gruppenmerkmale vollständig fehlen. Es kann also allgemein von einer scharfen Trennung dieser zwei Gruppen nicht gesprochen werden und die gemeinsamen, bzw. oft fehlenden Gruppenmerkmale sprechen für Übergangsformen. In beiden Gruppen finden wir echte Ramifikationen. Der hauptsächlichste Unterschied liegt in der strahlenförmigen Anordnung der Peripheriefäden und der eventuellen Bildung keulenförmiger Formen. Diese zwei letztgenannten Merkmale sind es, welche durch ihr unregelmäßiges Vorkommen die Zugehörigkeit der einzelnen Arten, besonders wenn sich zu den klinischen Abweichungen noch ein abweichendes Verhalten in den Kulturen und im Tierversuch gesellt, unsicher machen.

Eine Berücksichtigung aller typischen und atypischen Fälle würde die Schranken dieser Arbeit, welche nur ein möglichst getreues Bild unseres Falles, soweit es die ungünstigen und schwierigen Verhältnisse gestatteten, wiederzugeben bezweckt, weit überschreiten. Den Krankheitserreger in unserem Falle nennen wir kurzweg „Actinomyces“, welcher Name also eine ganze Gruppe von Mikroorganismen, die hauptsächlich kulturell oft verschieden sind, bezeichnet. Wir dürfen aber nicht vergessen, daß es sich hier nicht um eine typische, sondern um eine atypische Aktinomykoseform handelte.

Es ist nicht möglich, alle während längerer Beobachtungszeit bei unserem Falle erhobenen Tatsachen an dieser Stelle anzuführen, und so müssen wir uns nur auf die atypischen oder für unseren Fall wichtigen Befunde beschränken. Eine detaillierte Wiedergabe unserer Erfahrungen behalten wir uns für eine spätere Publikation vor.

Kurze Krankengeschichte.

Unser Fall betrifft ein 14-jähriges Mädchen, welches 3 Monate nach Beginn der Erkrankung auf unsere Klinik kam. Zur Zeit der Aufnahme ergab sich folgender klinischer Befund:

Die Haut zwischen dem rechten Ohre und dem Auge, sowie auch die Partien unter dem Os zygomatic. zeigen eine diffuse Schwellung, sind violett-bräunlich verfärbt und auf Druck schmerzhaft. Von dieser Unterlage erheben sich deutlich erbsen- bis haselnußgroße Knoten und Tumoren und an dem oberen Rande zwei Bläschen, nur teilweise mit gelbweißer Flüssigkeit gefüllt. Die Knoten sind größtenteils von regelmäßig runder Form, sitzen breit auf, haben eine glatte Oberfläche und eine sehr feine und so dünne Epidermis, daß an einigen Stellen das unterliegende Gewebe mit violett-brauner Farbe durchschimmert. Ihre Konsistenz ist größtenteils schwammig, teilweise deutlich fluktuierend. Die Oberfläche mancher Herde ist mit Krusten bedeckt, nach deren Entfernung kleine, fistulöse Öffnungen sichtbar werden. Aus diesen entleert sich schon auf geringen Druck eine verschieden große Menge dünnflüssiger, seröser, manchmal sanguinolenter, sehr oft mit Schleim oder Eiterflocken gemischter Flüssigkeit, in welcher hier und da die typischen Körnchen gefunden werden. Nach Incision der Knoten zeigt sich, daß dieselben mit einer gelatinösen, rotbraunen Masse, die stellenweise schon auf geringen Druck hervortritt und sehr oft Körnchen enthält, ausgefüllt sind. Stellenweise sind die Knoten als runde, elastische Gebilde unter der Haut fühlbar. Von einer ähnlichen Affektion ist auch die angrenzende Halspartie bis zum Musc. sternocleidomastoideus befallen (s. Abb. 1).

Sonstiger Status, sowie die inneren Organe normal.

In dem klinischen Bilde tritt also in den Vordergrund der besonders in den Frühstadien typische knoten- und tumorartige Charakter der Affektion, welcher einesteils an die knotenartigen Formen der Aktinomykose erinnert, andernteils eine ebenso große Ähnlichkeit mit den Anfangsstadien von auch in Europa beschriebenen Mycetomen, besonders mit demjenigen von Miescher¹⁾, zeigt.

¹⁾ Miescher Quido, Über einen Fall von Mycetoma pedis nostras, verursacht durch eine neue pathogene Streptothrix, nebst Bemerkungen zur Systematik der Trichomyceten (dieses Archiv 1917).



Abb. 1. Photographie der Patientin etwa 5 Monate nach Beginn der Erkrankung.

Es sei noch bemerkt, daß die Krankheit in der Zeit des Getreidereichens entstand, also unter günstigen Bedingungen für die Entstehung der Aktinomykose, und daß auch ein cariöser Zahn vorhanden war. Die Infektion auf dem Wege der Speicheldrüsen kann in unserem Falle ausgeschlossen werden.

Morphologie des Pilzes, Verhalten der Drusen im hängenden Tropfen, cutane Reaktion.

Was die Drusen, ihre Zahl und ihre Beschaffenheit anbelangt, kann nichts wesentlich Neues angeführt werden. Bei dem Pilze selbst ist auffallend der vollkommene Mangel an homogenen Fäden sowie der Reichtum an Verästelungen und ausschließlich welligen oder wenigstens unregelmäßig gekrümmten Fäden. Diese Eigenschaften sowie die in den Kulturen festgestellte späte Fragmentation erinnerte an Streptotricheen. Die durchschnittliche Breite der Fäden aus Drusen betrug $0,2-0,5\ \mu\mu$, derjenigen aus Kulturen $0,5-0,7\ \mu\mu$.

Im ganzen kann man sagen, daß unser Actinomycet nur schwer zum Wachstum zu bringen war. Am besten noch und konstant in Maltose-, Glykose- oder Maltose-Glykosebouillon und dies sowohl aerob als anaerob, ohne wesentlichen Unterschied. In diesen Nährböden wuchs er typisch in der Form von rundlichen, durchtränkten Wattestückchen oder unregelmäßigen Schollen mit gelbbrauner Verfärbung im Zentrum und weißer, verschwommener Peripherie. Die Nährflüssigkeit blieb immer klar und zeigte niemals ein Oberflächenwachstum. Geringfügiges Wachstum kam auch zustande in Neutralbouillon, Milch, Lackmusmolke und im Ei. Im Peptonwasser und im sterilen Brunnenwasser fielen alle Versuche negativ aus.

Von den festen Nährböden wuchs der Pilz auf Maltoseagar und auf koaguliertem Rinder- und Menschenserum, nach Zugabe von Maltose oder Glykose, manchmal auch ohne diese. Das Wachstum war sehr spärlich. Es bildeten sich isolierte, halbkugelförmige, glatte, glänzende, anfangs durchscheinende, später weißliche, milchig getrübbte Kolonien, welche sehr fest am Nährboden hafteten. Auf koaguliertem Serum kam es zur Bildung eines rotbraunen Farbstoffes und einige, sehr alte Kolonien nahmen Rosettenformen an. Der Pilz wuchs immer nur in der ersten Generation; eine Überimpfung gelang niemals. Auf Gelatine, Kartoffel und einer ganzen Reihe anderer Nährböden fand kein Wachstum statt. Beobachtungen des Wachstums im hängenden Tropfen haben nichts Neues ergeben.

In den Kulturen bildete sich weder Säure noch Indol. Das Wachstum gedieh am besten bei 37° , bei einer Temperatur von 25° war es kaum bemerkbar und niemals charakteristisch. Durch eine Erwärmung auf 65° durch 45 Minuten verlor der Pilz seine Wachstumsfähigkeit



Abb. 2. Eiteraufstrich mit einer sehr seltenen Verästelung in 3 Teile, sowie kugel- und keulenförmigen Endverdickungen der Fäden. Abb. 2—5 sind photographische Aufnahmen, nach Gram gefärbter Aufstriche. Vergrößerung: Reichert, homogen. Immers. 1"/12', komp. Okul. 4.



Abb. 3. Ausstrich aus einer 15 Tage alten Maltoseagarkultur.

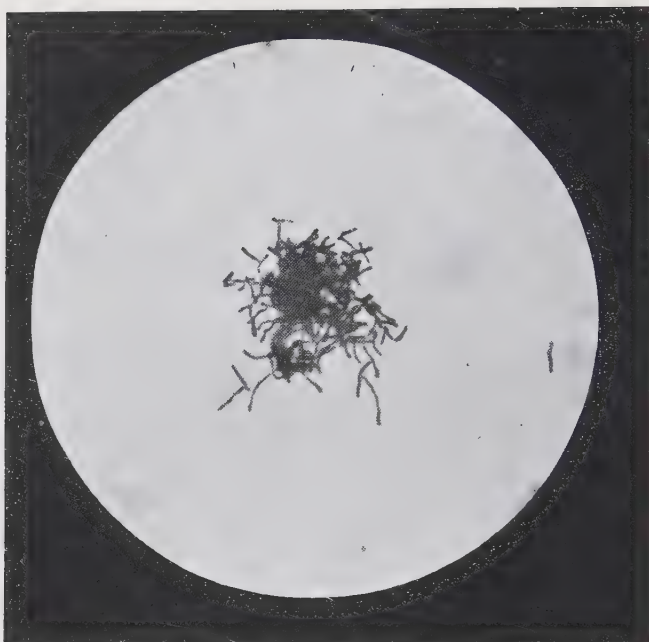


Abb. 4. Ein Actinomyceshaufen aus einer 18 Tage alten Maltoseagarkultur.



Abb. 5. Ausstrich aus einer 14 Tage alten Kultur in Maltoseglykosebouillon. Häufige Ramifikation verschiedener Arten, überwiegend wellenartiger Charakter, sowie zahlreiche kugel- und keulenförmige Endverdickungen der Fäden.



Abb. 6. Durchschnitt einer entwickelten Drüse aus einem Excisionsstück. Intensiv gefärbte zentrale Partie, die aus einem filzartigen Geflecht von äußerst feinen Fäden besteht, scheidet sich scharf von der weniger intensiv gefärbten Umgebung, in welche bäumchenartig verzweigte Fäden verlaufen. Mikrophotogramm eines histologischen Präparates. Vergrößerung: Reichert, Obj. I, Okul. 2.

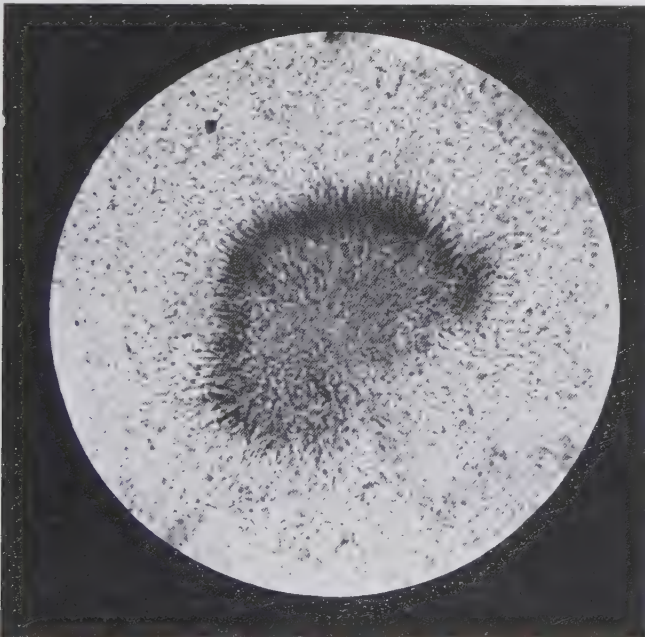


Abb. 7. Durchschnitt einer Drüse aus fixiertem Eiter. Radiale Anordnung der schlanken, spindelförmigen Keulen an der Peripherie gut erkennbar. Mikrophotogramm eines histologischen Präparates. Vergrößerung: Reichert, Obj. 1, Okul. 2.

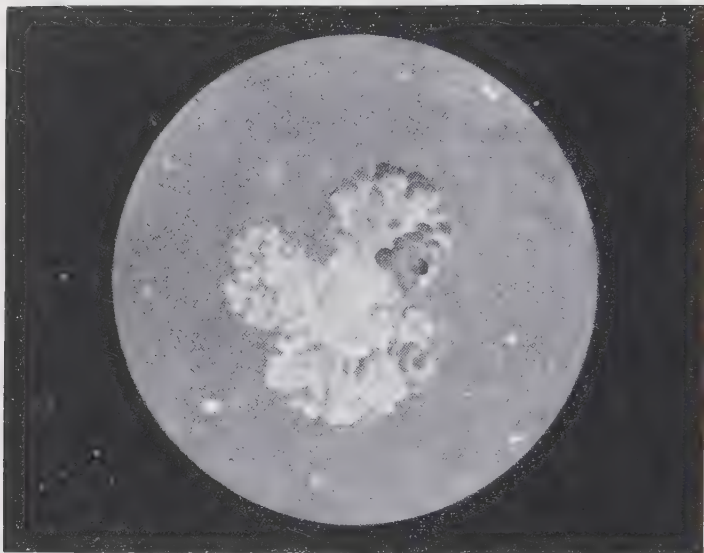


Abb. 8. Eine Gruppe von halbkugelförmigen Gebilden, die aus runden Schollen zusammengesetzt sind und isolierte, rundliche Kolonien aus Maltoseglykosebouillon (9 Tage alte Kultur). Gezeichnet 8 mal vergrößert.



Abb. 9. Reichlich entwickelte Keulen einer Gruppe von Drusen im hängenden Tropfen von Maltoseglykosebouillon (nach 14-tägigem Aufenthalt im Thermostat) mit einigen atypischen Keulenformen. Bei der Druse links sind feine Fäden angedeutet, die in den Tropfen hineinwachsen. Gezeichnet in $\frac{2}{3}$ der Vergrößerung; Reichert, Tub. 160, Obj. 6, Okul. 4.

vollständig. Er war nicht säurefest und färbte sich nach Neisser nur unvollkommen. In den Kulturen konnte man niemals irgendwelchen Geruch konstatieren.

Für Tiere ist er nach unseren bisherigen Erfahrungen nicht pathogen.

Wichtig ist die durch uns sichergestellte Tatsache, daß die Mehrzahl der Drusen im hängenden Tropfen, welche im Thermostat aufbewahrt waren, typische Keulen entwickelten, und zwar nicht nur dort, wo früher nur Andeutungen von keulenförmigen Gebilden zu finden waren, sondern auch in Fällen, in welchen wir vorher mit allen üblichen Methoden nicht imstande waren, die geringste Andeutung von Keulenbildung zu entdecken. Auf diese Art und Weise stellten wir die Keulen um einen Monat früher, als durch alle sonstigen Methoden fest und konnten ferner beweisen, daß eine typische Keulenentwicklung nicht nur in Tropfen von Zuckerbouillon, sondern auch in physiologischer Kochsalzlösung stattfindet. Wir hatten den Eindruck, als ob in diesem Medium die Entwicklung rascher vor sich ginge, was gewissermaßen auf Degenerationsformen hindeuten würde, obwohl sich nicht ausschließen läßt, daß es sich um durch Wärme, Feuchtigkeitsunterschiede oder osmotische Einflüsse zur Entwicklung gebrachte, primär angelegte, aber nicht sichtbare Keulen handelt.

Erfahrungen über die Ausbildung von Keulen an den Drusen haben gezeigt, daß es nicht an allen Drusen unter sonst gleichen Umständen zur Ausbildung der Keulen kam. Was für Bedingungen dazu nötig und wie so beschaffene Drusen charakterisiert sind, darüber können wir nichts Näheres angeben. Als Hauptbedingung hat sich das Verweilen im Thermostat bei 37° gezeigt. Einmal ausgebildet erhielten sich die Keulen fast ohne Veränderung bis zur völligen Austrocknung des Tropfens (bei unseren Beobachtungen am längsten 2 Monate). Ob diese unsere, bezüglich der Keulenbildung gemachte Erfahrung sich verallgemeinern läßt, konnten wir wegen des vollkommenen Mangels an sonstigem aktinomykotischen Material nicht entscheiden. In unserem Falle konnten wir uns aber wiederholt von der Richtigkeit unserer Befunde überzeugen.

Soweit wir aus unserem Falle schließen können, scheint es, daß das Alter der Drusen allein nicht von entschiedenem Einfluß für die Bildung von Keulen ist. Wir fanden doch keine Keulen bei Drusen aus Stellen, welche nahe der Ausheilung standen und demnach die ältesten Drusen enthielten! Es ist sicher, daß die Keulen ein größeres Alter der Drusen beweisen, es müssen jedoch nicht alle ganz gleich alte Drusen — auch bei ein und demselben Kranken nicht — und nicht einmal aus ein und derselben Stelle, Keulen besitzen. Indem wir auf die verschiedenen Theorien, welche sich mit der Erklärung der Keulenbildung befassen, hier nicht weiter eingehen, möchten wir noch bemerken, daß wir in

unserem Falle erst dann im Eiter Drusen mit guter Keulenbildung fanden, als die Patientin schon durch längere Zeit ziemlich große Dosen von Jodkali eingenommen hatte, so daß es zu keiner Neubildung von Knoten oder Tumoren mehr kam und die alten Herde sich schon in deutlicher Regression befanden, also zu einer Zeit, in welcher, wie wir glauben, die Virulenz des Pilzes abgeschwächt oder die Abwehrkraft des Organismus gesteigert war.

Interessant dürfte weiter noch unsere Beobachtung sein, daß in Maltoseglykosebouillon die schollenartigen Wachstumsformen des Pilzes in einen nicht vollkommen abgeschlossenen Halbkugelmantel gruppiert waren, ähnlich also, wie dies bei den Aktinomykosedrüsen im lebenden Körper und bei isolierten Kolonien des Pilzes, welche in Flüssigkeiten gezüchtet werden, zu finden ist. Gegen die Zufälligkeit dieser Erscheinung spricht das regelmäßige und sich wiederholende Auftreten derselben.

Die Cutanreaktion ist vorzüglich gelungen und zeigte eine cutane Überempfindlichkeit nach Art der Tuberkulin- und Trichophytnallergie gegen das Antigen, welches aus einer Bouillonkultur hergestellt worden war. Eine Temperaturerhöhung konnten wir nicht verzeichnen, vielleicht deshalb, weil die Pilzmenge in der Kultur ungenügend war, vielleicht auch wegen des nicht hinreichenden Alters der Kultur. Dafür wurde eine eklatante Herdreaktion beobachtet.

Die Cutanreaktion, welche nach vorher tastenden Versuchen mit 0,1 ccm des Pilzantigens angestellt wurde (Applikation streng intradermal), begann nach 12 Stunden sichtbar zu werden und erreichte den Höhepunkt in 24 Stunden. An der Einstichstelle war ein harter, roter Knoten sichtbar und um diesen war die Haut in einem Durchmesser von ca. 6 cm rosarot verfärbt, leicht erhaben und ödematös. Dieser Hof zeigte an einigen Stellen kurze, strahlenförmige Ausläufer (s. Abb. 10). Sämtliche Kontrollversuche fielen negativ aus.

Die Pirquetsche Tuberkulinreaktion war in unserem Falle positiv.

Die histologischen Untersuchungen haben nichts Erwähnenswertes ergeben.

Schluß.

Beim Vergleich der Kulturen unseres Pilzes mit denen, welche bisher bei menschlicher Aktinomykose beschrieben wurden, begegnen wir einer Reihe von Abweichungen.

Unser Fall muß nach dem Gesagten als eine atypische Aktinomykose betrachtet werden, vielleicht als eine Übergangsform der Gruppen „Actinomyces“ und „Streptothrix“. Ähnliche Fälle wurden mehrmals in der Literatur erwähnt und wir glauben, daß deren Zahl eine bedeutende Erhöhung erfahren würde, wenn eine große Anzahl von Aktinomykosefällen durch längere Zeit beobachtet werden könnte und zu zahlreichen



Abb. 10. Photographische Aufnahme der Intradermalreaktion mit Pilzantigen nach 24 Stunden.
Über dem eigentlichen Reaktionshof Spuren der Kontrollinjektionen.

Kulturversuchen auch wiederholte histologische Untersuchungen sowie Tierversuche sich gesellen würden. Sie könnten uns wie unser Fall als Belege für Berestnews Meinung dienen, daß Aktinomykose nur einen Sammelbegriff darstellt und daß die Krankheit durch verschiedene Abarten des Pilzes verursacht wird. Inwieweit und in welcher Richtung diese Verschiedenheit einen Ausdruck in dem klinischen Bilde findet, müssen weitere Untersuchungen lehren. Auch die Systematik dieser pathogenen Mikroorganismen ist heutzutage keineswegs definitiv ausgebaut, so daß alle möglichst gründlich beobachteten Fälle Gewinn und Bereicherung unserer Kenntnisse bringen, sei es, daß sie die nicht genügend charakterisierten Gruppen schärfer trennen, sei es, daß sie im Gegenteil unsere künstlichen Grenzen, die sich mit dem Leben und seinen Geboten keineswegs vertragen, zertrümmern helfen.

(Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Jena [Direktor: Prof. Dr. Berger].)

Über Nirvanolexantheme.

Von

Dr. Walter Jacobi,

Abteilungsarzt an der Klinik.

Mit 5 Abbildungen.

Am 10. VIII. 1919 erkrankte die 26jährige Gertrud S. aus Jena, die schon früher vom 29. VIII. bis 22. X. 1916 wegen manisch-depressiven Irreseins in unserer Klinik behandelt worden war und zur Zeit seit dem 12. VI. 1919 erneut wegen dieser Erkrankung in unserer Behandlung steht, plötzlich mit Schüttelfrost, Übelkeitsgefühl und starkem Kopfschmerz. Die Temperatur betrug 40° in der Achselhöhle gemessen. Auf der Brust war ein scharlachverdächtiger Ausschlag zu sehen, der in Gegend der Unterschlüsselbeingruben begonnen hatte und der sich noch im Verlaufe desselben Tages über Rumpf und Extremitäten ausbreitete. Das Exanthem bestand aus hellroten, sich rasch vergrößernden Flecken um die Haarbälge herum. Jene zeigten eine Tendenz zum Konfluieren. Auf Druck mit dem Glasspatel ließ sich die diffuse Rötung wegdrücken. Schließlich wurden auch Hals und Kopf unter Freilassung der Mundgegend befallen, auch die Stirn erschien leicht gerötet. Halsschmerzen bestanden nicht, Rötung und Schwellung der Halsorgane konnten nicht festgestellt werden. Die Zunge war feucht, nicht belegt. Auch späterhin war sie nie belegt, bot auch niemals das Bild einer Himbeerzunge. Beiderseits bestand eine leichte Conjunctivitis palpebrarum. Die Lymphdrüsen am Hals waren nicht vergrößert, späterhin wurden die axillaren und inguinalen Drüsen als mäßig geschwollen angesprochen. Der Puls war dem Fieber entsprechend beschleunigt, aber gleich- und regelmäßig. Magen- und Darmstörungen bestanden nicht; Leber und Milz waren nicht nachweisbar vergrößert. Albuminurie wurde nicht beobachtet.

Am 12. VIII. abends sank die Temperatur auf $38,3^{\circ}$, während sie die beiden Abende zuvor gegen 40° betragen hatte. Es fiel an diesem Tage auf, daß Gesicht und Extremitäten, besonders die Unterarme, leicht teigig geschwollen waren.

Tagsüber war Pat. meist ruhig, abends war sie nur vorübergehend erregt, beruhigte sich aber leicht auf Brom, das wir uns zu geben entschlossen, nachdem wir nach Ausbruch des Exanthems sofort alle Schlafmittel abgesetzt hatten, die Pat. bis zum 9. VIII. abends regelmäßig erhalten hatte.

Am 13. VIII. abends stieg nun die Temperatur der Pat., die am Morgen fieberfrei gewesen war, wieder auf $39,8^{\circ}$ an und betrug auch am Abend des nächsten Tages noch $39,1^{\circ}$.

Seit dieser Zeit bestand heftiger Juckreiz.

Am 15. VIII. sank dann die Temperatur unter gleichzeitiger Abblassung des Exanthems wieder zur Norm herab. Bis zum 19. VIII. blieb Patientin mit Aus-

nahme einer leichten Temperaturerhöhung am Abend des 16. VIII. auf $37,3^{\circ}$ fieberfrei.

Vom 21. VIII ab, wo die Temperatur $38,4^{\circ}$ betrug, sank dann die Temperatur bis zum 25. VIII. stoffelförmig bis zur Norm herab. Auch das Exanthem, an dem in letzter Zeit auch Lippen und Wangenflächen leicht beteiligt waren, blaßte immer mehr ab, um schließlich ganz zu verschwinden.

Vom vierten Krankheitstage ab trat eine leichte, kleienförmige Abschuppung, besonders des Gesichts ein, die auch nach der Genesung im geringen Maße fortbestand. An Händen und Füßen wurde die Epidermis in großen zusammenhängenden Fetzen abgestoßen. (Vgl. Abb. 1.)

Zu Beginn der Erkrankung glaubten wir bestimmt es mit einer Arzneidermatose zu tun zu haben. Als aber das Fieber und das Exanthem am 12. Krankheitstage von neuem wieder aufflammte, hielten

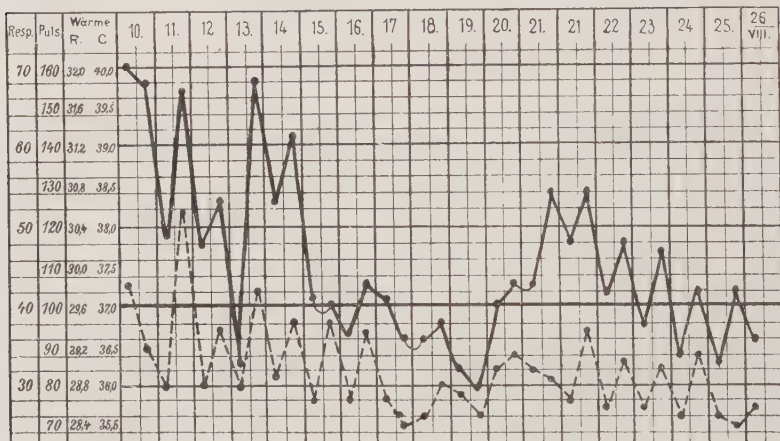


Abb. 1.

wir die Zuziehung eines internistischen Spezialkollegen für geboten. Dieser stellte nach Kenntnis der Krankengeschichte und der Fieberkurve die Diagnose auf Scarlatina, die er aber nach stattgehabter Diskussion wieder zurücknahm. Das Fehlen der Mandelentzündung und von Veränderungen der Zunge, die bestehende Conjunctivitis sprachen entschieden dagegen. Die Diagnose blieb auch nach dieser Konsultation unklar. Differentialdiagnostisch mußten ernstlich diffuse Exytheme erwogen werden, wie sie bei verschiedenen Infektionskrankheiten, namentlich bei Sepsis, ferner bei Atropinvergiftung und nach Injektion von Heilserum vorkommen. Auch an Arzneiexantheme mußte gedacht werden, wie sie z. B. nach Antipyrin und antipyrinhaltigen Mitteln (Pyramidon, Migränin, Salipyrin), nach Phenacetin, Sulfonal, Veronal, Chinin, Opium, Morphinum, Digitalis, Strychnin, Chloralhydrat, Salicylsäure, nach Codein, nach Darreichung von Quecksilberpräparaten, nach Brom und Jod, nach innerlichem Gebrauch

von Arsen, nach Salvarsan- und Tuberkulininjektionen vorkommen. Schließlich mußte man auch an erythematöse Exantheme denken, wie sie bei Gonorrhoe, bei Tripperreumatismus, bei Pellagra, bei Purpura rheumatica, schließlich bei der Menstruation zuweilen angetroffen werden (vgl. E. Lesser, Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 13. Auflage, Berlin, Julius Springer).

Aber auch der zu Rate gezogene dermatologische Spezialkollege konnte sich nicht zu einer endgültigen Diagnose entschließen.

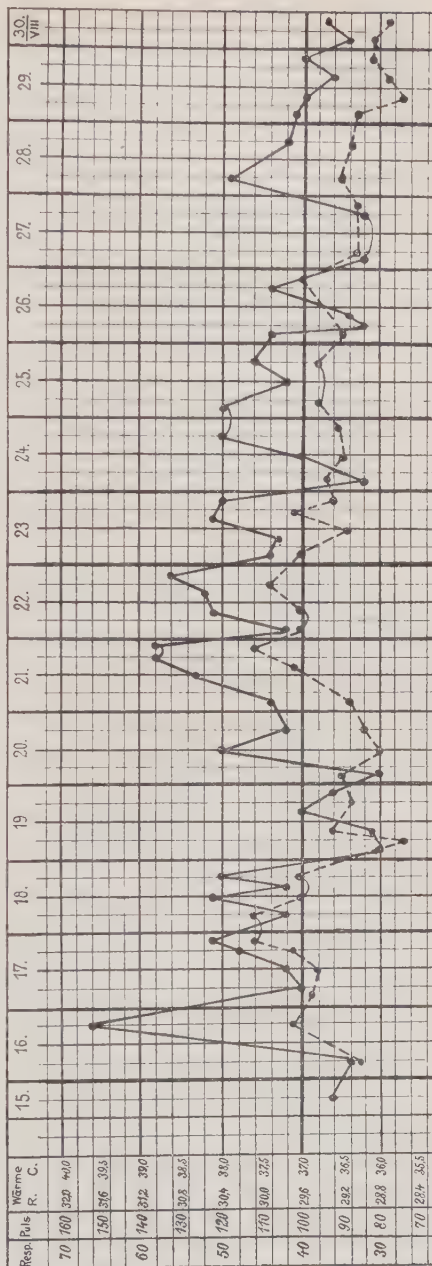
Auf Veranlassung von Herrn Professor Berger, der mir mitteilte, daß in den letzten Jahren eine ganze Reihe analoger Exantheme in der Klinik beobachtet worden seien, wurden die betreffenden Krankengeschichten herausgesucht.

Im folgenden gebe ich kurz die Aufzeichnungen wieder, die dort über die beobachteten Erytheme gemacht sind:

1. Marie K. aus Ahorn bei Coburg, seit 28. VI. 1894 wegen Neurasthenie in unserer Klinik, 60 Jahre alt.

Am 8. II. 1917 aus voller Gesundheit heraus plötzlich Kopf- und Magenschmerzen, langdauernde Müdigkeit. Absetzen der Medikamente.

10. II. 1917. Nachts ohne Mittel schlecht geschlafen, Kopfschmerz, Augenbrennen, morgens im Gesicht und am Körper starkes hellrotes, nicht erhabenes Exanthem, auf der Brust einzelne bis zu Einpfennigstück große Flecken, an Armen und Beinen konfluierend.



Conjunctivitis palpebralis. Temperatur 37,8°.

12. II. 1917. Auf Amylenhydrat + Pantopon wenig geschlafen. Sprach gestern viel von Sterben. Heute frischer. Exanthem sehr zurückgegangen.

13. II. 1917. Haut noch etwas geschwollen und gerötet, schuppt. Leichte Conjunctivitis, Schlaf schlecht, doch wieder munter.

16. II. 1917. Exanthem geheilt. Temperatur stets etwas über 37°. Schlaf sehr schlecht. Subjektiv viel Klagen. Ganz niedergeschlagen, überall Schmerzen. Zwangsgedanken und Melodien, die sie verfolgen.

Herzsensationen, Kopfdruck, Benommenheit.

20. II. 1917. Temperatur unter 37°. Befinden wechselnd. Auf Paraldehyd nicht geschlafen, sondern Herzklopfen und Übelkeit. Klagt über schlechten Geschmack. Ab und zu Phenacetin.

Erst am 8. IV. 1917 lesen wir in der Krankengeschichte: Hat wieder ihren alten Zustand erreicht, scherzt, liest Zeitung, beschäftigt sich, alle drei Tage Mittel.

2. Annemarie H., aus A. vom 24. VII. 1918 bis 6. II. 1919 wegen Dementia praecox in unserer Klinik, damals 24 Jahre alt.

16. VIII. 1918. Temperatur 39,6°. Allgemeines Exanthem. Alle Haarfollikel rot. Verdacht auf Scarlatina.

17. VIII. 1918. Prof. R. nimmt ein toxisches Exanthem an. Temperatur abgesunken. Redet inkohärent und wenig, depressiv. Medinal 0,5, dann keine Mittel mehr.

19. VIII. 1918. Exanthem geschwunden, Temperatur um 37°. Appetit stets gut. Oft gesperret. Heimweh. Depressiv. Antwortet auf Fragen gar nicht oder mit halber Stimme.

Am 22. VIII. 1918. Fast mutistisch. An Händen, Unterarmen, Beinen und etwas am Hals neues Exanthem; rote papulöse Efflorescenzen. Temperatur angestiegen. Juckreiz.

26. VIII. 1918. Temperatur normal. Sehr abweisend, liegt starr in Rückenlage beschäftigungslos da.

Exanthem ganz abgeblaßt. Haut aber noch körnig, Appetit ausreichend. (Vgl. Abb. 2.)

Am 27. XII. 1918. Ganz plötzlich mit 39° diffuses scharlachrotes Exanthem über dem ganzen Körper mit Schwellung des Gesichts und der Augenlider. Starke Injektion der Conjunctiven. — Keine Angina. Arzneiexanthem.

30. XII. 1918. Fieberfrei. Exanthem abgeblaßt. Beginnende Schuppung. Verweigert energisch jede Nahrung. Muß gefüttert werden.

15. I. 1919. Plötzlich wieder hochrotes Exanthem über das ganze Gesicht und Ohren mit leichter Schwellung der Augenlider. Diesmal morgens noch kein Fieber und keine wesentliche Störung des Allgemeinbefindens.

17. I. 1919. Exanthem wieder abgeblaßt. (Vgl. Abb. 3.)

3. Olga St., Gärtnersfrau aus D., vom 11. III. bis 28. IV. 1919 wegen melancholischer Depression in unserer Klinik, damals 42 Jahre alt.

25. III. 1919. Erkrankte mit Erbrechen und Schwächegefühl. Temperatur am Morgen 38,9°.

Gesicht gerötet und gedunsen. Conjunctiven injiziert. Auf dem Körper beginnendes, kleinfleckiges Exanthem. Wird isoliert.

27. III. 1919. Im Isolierhaus sehr unglücklich; klagt, man werde sie in den Kerker bringen, sie müsse sterben. Bricht jedesmal nach dem Opium 0,3. Fieber s. Kurve.

Obstipiert. Extremitäten und Rücken mit kleinen roten Pünktchen bedeckt (gerötete Hautpapillen). Gesicht in toto leicht gerötet.

29. III. 1919. Keine Rötung mehr. Entfiebert. Stark depressiv. Unruhig.

IBt nur gefüttert. Schlaf gut.

31. III. 1919. IBt besser, keine Übelkeit mehr. Glaubt, sie käme bald in einen Kerker, niemals mehr auf die Abteilung.

2. IV. 1919. Somatisch symptomfrei. Steht mittags etwas auf. Stark depressiv. Urin: Eiweiß-Hauch. Diazoaktion fraglich.

4. IV. 1919. Wieder auf Station zurückverlegt. (Vgl. Bl. IV.)

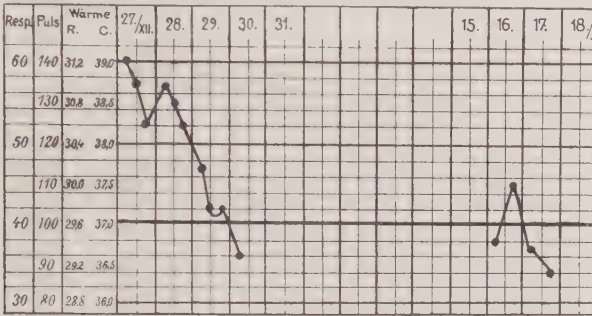


Abb. 3.

4. Frieda F., geb. K. aus Volkstedt bei Rudolstadt, vom 9. XII. 1918 bis 31. V. 1919 wegen Schizophrenie in unserer Anstalt, damals 29 Jahre alt.

31. XII. 1918. Plötzlich Exanthem über dem ganzen Körper, Rötung und leichte Knötchenbildung. Im Gesicht starke Schwellung. Fieber siehe Kurve. Keine Schlafpulver mehr.

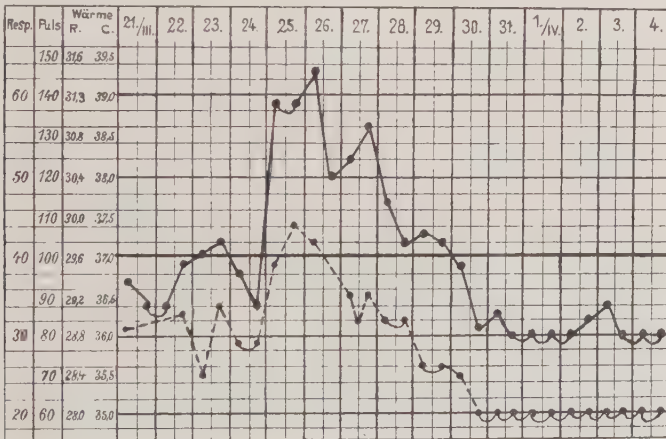


Abb. 4.

3. I. 1919. Das Exanthem hatte zunächst an Rötung zugenommen, blaßt jetzt etwas ab.

6. I. 1919. Fieber und Exanthem geschwunden.

10. I. 1919. Erneute Eruption mit Fieberanstieg, ohne daß Pat. Arzneimittel erhalten hätte.

15. I. 1919. Fieber gefallen, Exanthem noch vorhanden, Gesichtsschwellung geringer, Allgemeinbefinden gut.

23. I. 1919. Kein Exanthem mehr, munter, macht zeitweise Handarbeiten, schizophhren.

Läppisch, albern, ohne tiefe Affekte. (Vgl. Abb. 5.)

Unabhängig von mir ließ ich nun die Stationschwester die Namen und die Menge der Mittel aus den Arzneiverordnungsbüchern herausziehen, die die betreffenden Kranken während ihres Aufenthaltes in der Anstalt bekommen hatten. (Vgl. S. 359.)

Es ergab sich also die überraschende Tatsache, daß sämtliche mit Exanthem erkrankte Patientinnen am Abend vor ihrer Erkrankung Nirvanol erhalten hatten, und zwar 2 Kranke je 1,0 g und die drei übrigen je 0,5 g. Bei keiner der Patientinnen trat das Exanthem nach einer einmaligen Nirvanolgabe auf. Die beiden, bei denen das Erythem

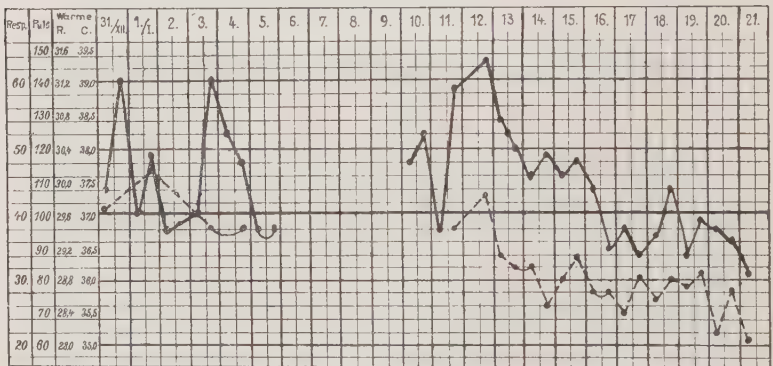


Abb. 5.

nach 1 g erschien, hatten zuvor, das eine Mal vor 6, das andere Mal vor 13 Tagen, schon einmal 1 g erhalten. Die drei übrigen, bei denen es sich nach 0,5 g einstellte, hatten in zwei Fällen zweimal 0,5, im dritten Fall einmal 1,0 und 0,5 g Nirvanol erhalten. Außerdem waren allen zuvor noch die Mittel im Wechsel verabreicht worden, die wir gewöhnlich bei Schlaflosigkeit in unserer Klinik geben: Veronal, Medinal, Veronal-Phenazetin, Trional usw.

Es drängt sich also die Vermutung auf, daß wir es bei den vorliegenden Dermatosen mit Nirvanolexanthemen zu tun hatten.

Die Durchsicht der Literatur nach Nirvanolexanthemen ergab nun folgendes:

Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Göttingen liegt eine Arbeit von F. Roeder¹⁾ vor, in der eine Reihe von Nirvanolexanthemen behandelt wird.

¹⁾ Über die Anwendung von Schlafmitteln in der Kinderheilkunde, mit besonderer Berücksichtigung des Nirvanols von Frieda Roeder. Therap. Monatshefte 33, Heft 2.

Kefler.		Fr. Fischer.	A. Hoffmann.	O. Stockhause.	G. Sonnenkalb.
1916.		1918.	1918.	1919.	Vom 14. 6.—30. 7. 1919 abwechselnd:
21. 10. Veronal 1,0.	21. 12. Medinal 1,0.	9. 12. Medinal 0,5.	24. 7. Medinal 0,5.	11. 3. Medinal 1,0.	Medinal 1,0.
27. 10. Medinal 1,0.	24. 12. Veronal 1,0.	10. 12. Veronal 0,5.	25. 7. Veronal 1,0.	12. 3. Trional 1,0.	Veronal 1,0.
29. 10. Ver. Phen. 1,0.	27. 12. Medinal 1,0.	11. 12. Trional 0,5.	26. 7. Pant. Hyosc.	13. 3. Nirvano 11,0.	Trional 1,0.
30. 10. Veronal 1,0.	29. 12. Veronal 1,0.	12. 12. Medinal 0,5.	27. 7. Par. Medinal.	15. 3. Ver. Phen. 0,5.	31. 7. Nirvano 10,5.
2. 11. Medinal 1,0.		13. 12. Veronal 0,5.	28. 7. Veronal 1,0.	16. 3. Medinal 0,5.	1. 8. Trional 0,5.
3. 11. Ver. Phen. 0,5.	1917.	14. 12. Par. 10,0, Tr. 1,0.	29. 7. Medinal 1,0.	17. 3. Trional 0,5.	2. 8. Medinal 0,5.
6. 11. Veronal 1,0.	1. 1. Medinal 1,0.	15. 12. Medinal 1,0.	30. 7. Trional 1,0.	18. 3. Nirvano 10,5.	3. 8. Veronal 0,5.
9. 11. Medinal 1,0.	4. 1. Ver. Phen. 0,5.	16. 12. Hyosc. 0,3 M.	31. 7. Veronal 1,0.	19. 3. Veronal 0,5.	4. 8. Trional 0,5.
12. 11. Ver. Phen. 0,5.	7. 1. Medinal 1,0.	17. 12. Nirvano 1, 1,0.	1. 8. Medinal 1,0.	20. 3. Medinal 0,5.	5. 8. Nirvano 10,5.
15. 11. Medinal 1,0.	10. 1. Veronal 1,0.		2. 8. Ver. Phen. 0,5.	21. 3. Trional 0,5.	6. 8. Medinal 0,5.
18. 11. Medinal 1,0.	13. 1. Medinal 1,0.		3. 8. Nirvano 10,5.	22. 3. Medinal 0,5.	7. 8. Veronal 0,5.
21. 11. Veronal 1,0.	16. 1. Veronal 1,0.	21. 12. P. 15,0, Med. 0,5.	5. 8. Medinal 0,5.	23. 3. Trional 0,5.	8. 8. Trional 0,5.
24. 11. Veronal 1,0.	19. 1. Medinal 1,0.		6. 8. Veronal 0,5.	24. 3. Nirvano 10,5.	9. 8. Nirvano 10,5.
27. 11. Medinal 1,0.	22. 1. Veronal 1,0.	22. 12. Veronal 1,0.	8. 8. Ver. Phen. 0,5.	25. 3. Exanthem.	10. 8. Exanthem.
30. 11. Veronal 1,0.	25. 1. Medinal 1,0.	23. 12. Medinal 1,0.	9. 8. Nirvano 10,5.		
3. 12. Medinal 1,0.	28. 1. Veronal 1,0.	24. 12. Veronal 1,0.	10. 8. Ver. Phen. 0,5.		
6. 12. Veronal 1,0.	31. 1. Nirvano 11,0.	25. 12. Hyoscinspr.	12. 8.		
9. 12. Medinal 1,0.	3. 2. Veronal 1,0.	28. 12. Medinal 1,0.	13. 8.		
12. 12. Veronal 1,0.	6. 2. Nirvano 11,0.	29. 12. Veronal 1,0.	15. 8. Nirvano 10,5.		
15. 12. Medinal 1,0.	7. 2. Exanthem.	30. 12. Nirvano 11,0. Exanthem.	16. 8. Exanthem.		
18. 12. Veronal 1,0.					

Von 100 klinischen und poliklinischen Kindern, denen Nirvanol verabreicht worden war, bekamen 12 ein rubeolaartiges Exanthem, bei 50 Fällen, die das Mittel mehr als dreimal erhalten hatten, wurde neunmal mit Sicherheit Fieber festgestellt. Klinisch war nur 1 Exanthemfall fieberlos. Nur einmal trat das Fieber gleich nach der 1. Medikation auf, und auch nur einmal das Exanthem. Bei allen anderen ging mindestens eine dreimalige Verabreichung voran, häufig sogar eine acht-, einmal sogar eine vierzehnmahlige. Zweimal trat das Fieber erst vier und fünf Tage nach der letzten Medikation auf. Von der Größe der Dosis war die Reaktion unabhängig. Es genügte bei einem einmal sensibilisierten Kinde eine sehr kleine Dosis, verhältnismäßig viel kleiner als die anfangs gegebene. Das Exanthem sah Ref. nach fortgesetztem Gebrauch nur bei einem sehr intoleranten Kinde sich wiederholen. Bei einem Kinde steigerte sich die Fieberreaktion mit jedem Mal. In anderen Fällen nahm die Intensität der Wirkung allmählich ab.

Die Form des Exanthems war „rubeola- bis masernartig, kleinfleckig, etwas feiner als Masern, einzelner stehend als Scharlach“, nicht immer gleich lokalisiert, mit Bevorzugung von Gesicht, Rumpf, Streckseiten der Extremitäten, Mund war frei. Die Exantheme waren reizlos.

Zuvor waren von Fürbringer¹⁾ zum ersten Male zwei Fälle von Nirvanol-exanthemen beschrieben worden, die scharlachähnlich aussahen.

Und Majerus²⁾ hatte schon in der Sitzung des Ärztlichen Vereins zu Hamburg vom 15. X. 1918 über einen Todesfall nach Nirvanol berichtet, bei dem ein scharlachähnliches Exanthem mit hoher Temperatur und anschließender hämorrhagischer Nephritis aufgetreten war. Derselbe Autor spricht in der Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. die Vermutung aus, daß die Überempfindlichkeit gegen das Nirvanol verbreiteter sei als gegen andere Schlafmittel. Meist erst nach 6- bis 7 maliger Darreichung des Mittels beobachtete er öfters fieberhafte Haut- und Schleimhautausschläge sowie Ödeme.

Ferner macht Majerus Mitteilung von einem Fall, den sein Chef, Prof. Sänger, Hamburg, in seiner Privatpraxis beobachten konnte³⁾. Eine 42jährige, wegen Depressionen behandelte Dame bekam 6 mal 0,5 g Nirvanol. Vom 5. Tage an trat steigendes Fieber bis 40° auf, am 7. Tage trat am ganzen Körper ein anfänglich urticarielles, dann scarlatinaähnliches Exanthem auf (unter Freilassung der Schleimhäute), während sich zugleich im Gesicht, an beiden Vorderarmen und Händen, sowie auch an den Unterschenkeln ein ziemlich starkes, teigiges Ödem entwickelte. Trotz sofortigen Aussetzens und Gegenmaßnahmen blieben Fieber und Ödeme noch 8 bis 9 Tage lang bestehen. Die Pat. klagte sehr über ihren Zustand, insbesondere über den starken Juckreiz. Da die Temperatursteigerung nach seiner Erfahrung oft mehrere Tage dem Auftreten des Exanthems und der Ödeme vorausgeht, stellte er die Forderung auf, bei Fieber, das sonst nicht zu erklären ist, sofort die Nirvanoldarreichung auszusetzen.

Dann berichtet Michalke, Oberarzt an der Landes-Irrenanstalt in Eberswalde⁴⁾, über zwei Fälle, bei denen etwa 12 Stunden nach einmaliger Nirvanolgabe (0,5 g) ein febriles Ansteigen der Temperatur (bis 38,2°) und eine erythematöse Rötung der Gesichtshaut eintrat. Sofort nach Aussetzen des Mittels sank die Temperatur und das Erythem verschwand, während nach weiterer Nirvanolgabe

¹⁾ Fürbringer, Über Nebenwirkungen von Schlafmitteln. Therap. d. Gegenw. 1918, S. 185.

²⁾ Majerus, Hamburg, Nirvanol. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 63, Heft 5 u. 6.

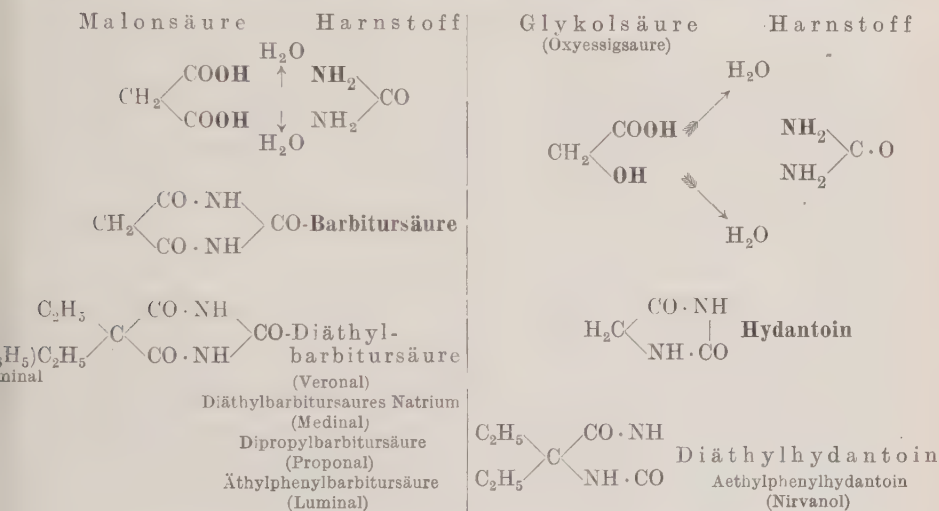
³⁾ Über die Nirvanolwirkung. Von Dr. Karl Majerus, Therap. Monatshefte, 33, Heft 4.

⁴⁾ Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 14, Berlin, 3. IV. 1919.

das Fieber und die Rötung weiterbestanden, dabei aber kein somatisches Krankheitsgefühl, sondern eine gewisse Euphorie sich geltend machte.

Schließlich teilt Vögele¹⁾, Obermarchtal (Württemberg), einen Fall von Nirvanolexanthem im Anschluß an ein Serumexanthem mit. 10 Tage nach einem durchgemachten Serumexanthem trat bei einem Patienten auf Nirvanol, das er zu seiner Beruhigung genommen hatte, ein febriles Ansteigen der Temperatur bis über 38°, am folgenden bis über 40° mit Exanthem auf. Als am 3. Tage das Fieber nicht geringer wurde, das Exanthem dauernd weiter bestand, der Juckreiz sich mehrte, kam der Arzt auf den Verdacht eines Arzneiexanthems. Auf Aussetzen des Nirvanols trat ein lytischer Abfall des Fiebers und langsames Zurückgehen des Exanthems innerhalb von 5 Tagen ein.

Seiner chemischen Natur nach gehört Nirvanol zu den Harnstoffabkömmlingen. Es ist ein Hydantoin, d. h. es entsteht durch Verkuppelung des Harnstoffes mit Glykolsäure unter Austritt von zwei Molekülen Wasser. Ganz analog entsteht die Barbitursäure, die der Grundstock der bekannten Schlafmittel Veronal, Medinal, Proponal und Luminal ist, durch Verkuppelung von Harnstoff und Malonsäure.



Das Luminal steht also dem Nirvanol, das auch eine Phenylgruppe besitzt, nahe.

Im Gegensatz zu der Diäthylverbindung der Barbitursäure (Veronal, Medinal) ist das Diäthylhydantion völlig wirkungslos. Erst die Einführung eines Phenylradikals hat die therapeutische Wirksamkeit erzielt²⁾.

¹⁾ Serumexanthem und Nirvanolexanthem von Dr. A. Vögele in Obermarchtal (Württemberg). Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 22, 29. III. 1919.

2) Fortschritte der praktischen Arzneibehandlung im Kriege. Von Prof. Dr. C. Bachem, Bonn a. Rh. Med. Klin. **15**, Nr. 1.

Diese chemische Verwandschaft zum Luminal äußert sich auch in der analogen Wirkungsweise beider Medikamente auf den menschlichen Organismus, besonders im Auftreten analoger Exantheme¹⁾. Hierauf soll nicht näher eingegangen werden.

Es kann hier — wie bereits gesagt — nicht auf Analogie des Nirvanols zum Luminal, die sich auch im Auftreten ähnlicher Exantheme äußert, und die sich unseres Erachtens gründet auf die beiden Mitteln gemeinsame Imido- oder Phenylgruppe, näher eingegangen werden. Doch darf der Versuch nicht unterlassen werden, für die Entstehung der Exantheme eine Aufklärung zu geben. E. Tiling hat auf der Frauenabteilung unserer Klinik seit Herbst 1916 Versuche mit Nirvanol angestellt und hat seine Erfahrungen auch in der Novembernummer der Therapeutischen Monatshefte niedergelegt²⁾.

Ich habe aus den Arzneiverordnungsbüchern herausziehen lassen, welche Patientinnen, wie oft und wieviel diese das neue Hypnotikum erhielten. Es konnte festgestellt werden, daß es an die verschiedensten Altersklassen in den verschiedensten Mengen verabreicht wurde. Die große Mehrzahl der Patientinnen nahm das betreffende Mittel wiederholt, ohne jemals eine Nebenwirkung zu zeigen, während in einzelnen Fällen das Medikament stets die gleichen Nebenwirkungen hervorrief. Bei Herz- und Gefäßkranken wurden Exantheme nicht häufiger beobachtet.

Eine zeitliche Disposition konnten wir auch nicht beobachten, wohl aber eine Empfindlichkeit gegen das Medikament mit der Zeit. Eine Abnahme der Empfindlichkeit, so daß die Nebenwirkungen schließlich ausblieben, sahen wir vorläufig nicht.

Die Form der Exantheme, der erythematöse, scarlatiniforme Charakter, die ödematösen Anschwellungen wiesen auf Funktionsstörungen der vasomotorischen Nerven hin, und es erschien die Annahme gerechtfertigt, daß es sich bei den skizzierten Arzneidermatosen um Reizungen der vasomotorischen Nerven durch das Medikament handelt. Auch Beziehungen zur Urticaria ex ingestis lagen ja auf der Hand.

Die Kombination mit Temperatursteigerungen aber verlieh den Nirvanalexanthenen ein besonderes Interesse hinsichtlich der Ent-

¹⁾ Über Luminalexanthem vgl. Graeffe, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 20; Löwe, Dtsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 20; König, Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 40; Gregor, Therapeut. Monatshefte 1912, Juniheft; Eder, Therap. d. Gegenw. 1912, Juniheft; Strauß, H., Therap. Monatshefte 1915, Juniheft; Curschmann, H., Therapeut. Monatshefte 1917, Aprilheft; Strauß, H., Therap. Monatshefte 1917, Augustheft; Luce, H., und J. Feigl, Therap. Monatshefte 1918, Juliheft.

²⁾ Tiling, Erfahrungen mit dem neuen Schlafmittel „Nirvanol“. Therap. Monatsh. 32, November 1918.

stehung. Sie erinnerten an anaphylaktische Vorgänge, wie man sie bei der Serumkrankheit öfters zu sehen Gelegenheit hat. Die Exantheme, die nicht nur bei Menschen, sondern auch bei Kälbern und Pferden nach Seruminjektion auftreten, die sich rasch über den ganzen Körper ausbreiten und oft ausgesprochenen Juckreiz verursachen, tragen ja auch einen masern- und scharlachartigen Charakter. Auch dort steigt gleichzeitig die Temperatur auf 40° und darüber an, auch dort findet man auf der Höhe der Erkrankung Ödeme. Allerdings ist die Serumkrankheit gewöhnlich nach 2 bis 3 Tagen abgelaufen.

Derartige Erwägungen mögen wohl auch Strauß¹⁾ bei der Beurteilung der sicher mit den Nirvanolexanthemen sehr nahe verwandten Luminal-exanthemen bewogen haben, für die Entstehung der Arzneiexantheme anaphylaktische Gesichtspunkte in den Kreis der Betrachtung zu ziehen.

Hiergegen machen Luce und Feigl²⁾ energisch Front, die es für gewagt halten, „den anaphylaktischen Begriff zur Erklärung pharmakologischer klinischer Erscheinungen heranzuziehen, solange wenigstens nicht die in Frage kommenden Arzneimittelsubstanzen nach ihrem chemischen Charakter als zur Gruppe der Eiweißkörper gehörig einwandfrei anerkannt sind“. Sie meinen, es würde damit sehr viel auf Kosten einer klaren klinischen Begriffsbildung gesündigt, denn es dürfe doch nicht vergessen werden, daß ursprünglich der Anaphylaxiebegriff an Beobachtungen gewonnen sei, die ausschließlich der experimentellen Tierpathologie angehörten, daß die Fähigkeit zu sensibilisieren an das Eiweißmolekül geknüpft sei und daß die Überempfindlichkeit gegen echte Toxine und Alkaloide nicht durch anaphylaktischen Shock, sondern durch die charakteristischen Symptome der betreffenden Toxinwirkung gekennzeichnet sei.

Das Luminalalexanthem könnte durch die Einführung des Anaphylaxiebegriffs in die Erörterung über den Entstehungsvorgang der Arzneiexantheme dem Verständnis schon aus dem Grunde nicht näher gebracht werden, weil das Luminal stomachal einverleibt würde und chemisch in die Gruppe der Harnstoff-Hypnotica gehöre.

Der Schwerpunkt der vorliegenden Frage liegt, wie Strauß ganz richtig meint, also darin, ob der Begriff der Anaphylaxie auch auf solche Vorgänge angewandt werden darf, bei welchen weder eine Eiweißsubstanz zugeführt wird, noch die Zufuhr eine parenterale ist, liegt also in der Begriffsbestimmung der Anaphylaxie.

Da die Anaphylaxie bisher immer als eine Antieißreaktion *κατ' ἐξοχήν* aufgefaßt wurde, war es ja tatsächlich schwer, die Idiosyn-

¹⁾ l. c.

²⁾ l. c.

krasie gegenüber gewissen Arzneimitteln mit der Anaphylaxie in Beziehung zu setzen.

Wolff-Eisner war der erste, der, anknüpfend an die Versuche von Obermeyer und Pick, wonach das Eiweiß durch Jodieren seine Artspezifität verliert und eine gewisse (Zustands-) Spezifität annimmt, zum erstenmal die Hypothese aufstellte, daß auch die Jodidiosynkrasie im weiteren Sinne eine Eiweißanaphylaxie sei, indem durch Jodzufuhr auf Jodeiweiß eingestellte Antikörper entstehen, die mit dem durch Einfuhr von Jod in den Organismus gebildeten Jodeiweiß reagieren.

Bruck¹⁾ erforschte dann auf Grund ähnlicher Vorstellungen wie Wolff-Eisner das Problem der Idiosynkrasie mit Hilfe anaphylaktischer Versuchsanordnung experimentell weiter. Und zwar spritzte er 5 ccm, des Serums eines schweren Jodoform-Idiosynkrasikers Meer-schweinchen ein, und 24 Stunden später reinjizierte er 0,3 ccm Jodoform. Fünf Minuten nach der Injektion bekamen von den drei so behandelten Tieren zwei typische anaphylaktische Symptome, eins zeigte nur leichte Dyspnoe. Die Kontrollen boten keine Symptome und blieben gesund.

Bruck schloß aus seinen Versuchen, daß die Jodoformintoxikation beim Menschen nicht durch das Jodoform hervorgerufen, sondern daß bei der Resorption des Jodoforms Körpereiweiß jodiert würde, und daß das so entstandene, nicht mehr artspezifische Jodeiweiß als Antigen wirke und gegen Jodeiweiß gerichtete Antikörper erzeuge.

Würde dieser Antikörper auf ein gesundes Tier passiv übertragen und Jodoform reinjiziert, so entstünde im Organismus wieder der Jodeiweißkörper und träte mit dem Antikörper in Reaktion. In diesem Sinne wäre dann die Idiosynkrasie gegen Jodoform als eine Eiweiß-anaphylaxie anzusprechen, und die Brücke zu den bisherigen Anschauungen wäre geschlagen.

Klausner²⁾ bestätigte die Versuche von Bruck und schloß sich ihrer theoretischen Deutung an. Er erweiterte das Tatsachenmaterial noch durch Übertragung der Wolff-Eisner-Bruckschen Hypothese auf Fälle von Jodkali- und Antipyrinüberempfindlichkeit.

Manoiloff³⁾ reihte die Brom- und Chinididiosynkrasie an und

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12.

²⁾ Arzneiexantheme als Ausdruck von Idiosynkrasie und Anaphylaxie. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 27; Arzneiexantheme und Überempfindlichkeit. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 38; Übertragung von Antipyrinüberempfindlichkeit auf Meerschweinchen. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 3.

³⁾ Experimenteller Beitrag zur Frage der Überempfindlichkeit gegen Brom- und Chininsalze als Überempfindlichkeit. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 43.

Moro und Stheemann¹⁾ und Stäubli²⁾ berichteten über Überempfindlichkeit bei Arsenderivaten.

Schließlich teilte Bruck³⁾ im Jahre 1910 einen Fall von Idiosynkrasie gegenüber Antipyrin mit. 16 Tage nach der letzten Antipyrinzufuhr injizierte er 5 cem Patientenserum einem Meerschweinchen subcutan, das 24 Stunden später $\frac{3}{4}$ Stunden nach Injektion von 0,3 cem, Antipyrin unruhig wurde und sich reibend gegen die Käfigwand drängte. Nach einer Stunde begannen tonisch-klonische Krämpfe und starke Dyspnoe. Es bildete sich eine Parese der hinteren Extremitäten aus. Das Tier lag unter starker Dyspnoe auf der Seite, zuweilen traten ruckweise Krämpfe auf. Nach 5 Minuten kam es zum Exitus. Die Kontrolltiere blieben völlig gesund.

Eine Arbeit aus dem pharmakologischen Institut der Universität Berlin von Friedberger und Ito endlich⁴⁾, die Untersuchungen über den Einfluß des Jodes auf das Meerschweinchen bei wiederholter Zufuhr enthält, spricht für die Berechtigung der Wolff-Eisner-Bruckschen Hypothese. Durch Vorbehandlung mit Jodeiweiß, hergestellt durch Jodieren von Meerschweinsenserum, zeigten Meerschweinchen eine Überempfindlichkeit gegenüber der 14 Tage später erfolgenden Injektion von Jodnatrium und Jodeiweiß.

Bruck äußert einmal sehr richtig, daß nur durch eingehendes Studium jedes einzelnen Falles derartiger „Idiosynkrasien“ und einer großen Anzahl von Einzelbeobachtungen sich allmählich Klarheit auf diesem schwierigen und für die Dermatologie so wichtigem Gebiet schaffen läßt. Hierbei mitzuhelfen ist allein der Sinn dieser Arbeit.

Wir sind uns vollkommen der Schwierigkeiten bewußt, die eine anaphylaktische Auffassung der Entstehung von Arzneiexanthemen in sich trägt. Versuchen wir aber die Entstehung der von uns beobachteten Nirvanolexanthemen zu den bisherig geschilderten Anschauungen über die Genese von Arzneiexanthemen in Beziehung zu setzen, so ließe sich schon ein Weg finden. Wir müßten analog zu den Erklärungen, die Wolff-Eisner für die Entstehung der Jod-Urticaria und besonders Bruck für die Jodoformidiosynkrasie gegeben hat, annehmen, daß durch irgendeine Kuppelung eines im Nirvanolmolekül vorhandenen Radikals — sei es nun die Phenyl- oder Imidogruppe — mit dem menschlichen

¹⁾ Moro und Stheemann, Klinische Überempfindlichkeit. II. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 28.

²⁾ Stäubli, Beobachtungen über die Arsenüberempfindlichkeit. Dtsche. med. Wochenschr. 1912, Nr. 52.

³⁾ Weitere Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berl. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 42.

⁴⁾ Die Jodüberempfindlichkeit des Meerschweinchens von E. Friedberger und Tetsuta Ito. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therap. 1. Tl. Originale. 12, Heft 3. 1912.

Eiweißmolekül körpereigenes in körperfremdes Eiweiß umgewandelt wird, und daß es durch Entstehung von „Reaktionskörpern“ bei bestimmten Menschen bei abermaliger Aufnahme des Mittels zu Überempfindlichkeitserscheinungen gegen dieses kommt. Zur Klärung dieser Frage würde es sich empfehlen, Serum von Nirvanolexanthematikern in Analogie zu den Bruckschen Versuchen Meerschweinchen zu injizieren und den so vorbehandelten Tieren Nirvanol intramuskulär zu geben. Es wäre also festzustellen, ob es im Tierversuch gelingt, einen der passiven Anaphylaxie entsprechenden Zustand zu erzeugen.

Über einen Fall von Lepra mit Psychose (Lepra-Psychose?).

Von

A. Jakob und F. Meggendorfer.

(Aus der psychiatrischen Universitätsklinik und dem pathologisch-anatomischen
Laboratorium Hamburg-Friedrichsberg.)

Mit 10 Textabbildungen,

Geistesstörungen bei Lepra sind bisher wiederholt beschrieben worden. Meist allerdings handelte es sich dabei um Feststellung einer gewissen psychopathischen Abweichung des seelischen Dauerzustandes, etwa wie Xavier de Maistre in seinem berühmten Buche „Der Aus-sätzigige von Aosta“ versuchte, die eigenartige psychische Einstellung der Leprakranken zu erfassen. Es soll sich dabei, namentlich bei euro-päischen Kranken, um ängstliche Verstimmungszustände bei trau-rigen, sich einsam und verlassen fühlenden Menschen handeln. Bei Orientalen dagegen soll eine heitere Stimmung vorherrschen. So weisen de Beurmann und Gougerot darauf hin, daß die von ihnen beobachteten leprösen Eingeborenen in Hinterindien und China einen durchaus euphorischen Eindruck machten. Auch die Leprösen der Insel Mollokal, auf der sie von der Hawaischen Regierung abgesondert wurden, habe Dom Jaime 1899 in glücklichem Zustande angetroffen: „Satisfait d'avoir le nécessaire, presque heureux de leur sort et ne songeant qu'à chanter et à s'amuser.“ Andererseits wies Jeanselme 1904 auf die Apathie der Leprakranken hin, die teilnahmslos, ohne Freude und ohne Schrecken, der fortschreitenden Zerstörung ihres Körpers zusähen. Bodros fand bei abessinischen Leprakranken bei erhaltener Intelligenz gemütlliche Abstumpfung und Steigerung des egoistischen Empfindens. Die Kranken seien vielfach böseartig und querulierend. Solari in Buenos Aires schrieb über die sittlichen Ver-irrungen der Leprakranken und kam zu dem Schlusse, die Leprösen hätten ganz allgemein geschlechtlich perverse Neigungen.

Während es sich hier, wie bereits erwähnt, mehr um psycho-pathische Dauerzustände handelt, die je nach Rasse, Erziehung und Lebensauffassung verschieden sein mögen, kann dabei von eigent-lichen Geistesstörungen im engeren Sinne kaum die Rede sein. Wirk-liche Leprapsychosen wurden bisher nur recht selten beschrieben. Die bedeutendsten Lepraforscher, u. a. Hansen, geben an, nie eine Leprapsychose gesehen zu haben, aus dem einfachen Grunde, weil

die Lepra das Gehirn nie angreife. A. Sand, Direktor des Leprakrankenhauses in Drontjem, beobachtete unter 798 Leprakranken 47 Geistesranke; er fügte aber seinem Bericht hinzu, irgendeine bestimmte Form der Geisteskrankheit habe sich nicht bemerkbar gemacht. Diese und eine Reihe anderer Autoren zu dieser Frage erwähnt Moreira in seiner Abhandlung über Geistesstörung bei Leprakranken¹⁾, in der er auch 9 Fälle eigener Beobachtung bringt. Er berichtet, daß Franco da Rocha während seiner 12jährigen Tätigkeit nur 3 Fälle von Geisteskrankheit bei Leprakranken beobachtet habe, obwohl fast alle Geisteskranken des Staates S. Paulo ihm unter die Augen kämen und S. Paulo einer der leprareichsten Staaten sei. Auch Moreira kommt zu dem Ergebnis, daß es keine bestimmte Form von Geisteskrankheit bei den Leprösen gäbe. Man habe bei Lepra fast alle Formen von Psychosen beobachtet; namentlich könnten auch die Komplikationen der Lepra das Erscheinen von Geisteskrankheit bei Leprösen verursachen. So könne die lepröse Polyneuritis von dem Korsakoffschen Syndrom begleitet sein, und schließlich könnten im Laufe der Kachexie Psychosen auftreten, die sich aber in nichts von den übrigen Kachexiedelirien unterschieden.

Zu der polyneuritischen Leprapsychose gehört wohl auch der von de Beurmann, Roubinowitch und Gougerot beobachtete Fall, der mit Merkfähigkeitsstörung, intellektueller Schwächung, delirösen Erscheinungen und Verfolgungsideen einherging. Nach den Autoren unterscheidet sich die Leprapolyneuritis von allen anderen polyneuritischen Psychosen, abgesehen von psychologischen Eigentümlichkeiten durch den späten Ausbruch, mehrere Momente nach dem Einsetzen der Polyneuritis, sowie durch die schlechte Prognose, da das Auftreten der Psychose ein Zeichen des nahen Todes zu sein scheine.

Schließlich bleibt noch eine kleine Gruppe von wenigen Fällen, bei denen man tatsächlich im Zweifel sein kann, ob sie nicht doch spezifische Folgen des Lepraprozesses darstellen. So berichtet Meschede über einen Fall, bei dem sich eine ausgeprägte Lepra tuberosa mit lokalisierter Anästhesie der Beine entwickelt hatte. Während nun der Kranke seines leprösen Zustandes wegen in der medizinischen Klinik in Königsberg lag, verfiel er ohne äußere Ursache plötzlich in eine akute Geistesstörung, welche alle Symptome des akuten halluzinatorischen Wahnsinns darbot. Meschede hielt das auffällige Prädominieren der Halluzinationen im Gebiet der Haut und die während der Psychose anhaltende Turgeszenz der Haut für Zeichen einer direkten Einwirkung der Leprabazillen auf das Nervensystem. Später beobachtete Kure²⁾ in Tokio bei einer 41jährigen Frau mit Lepra tuberosa Ver-

¹⁾ Allg. Zeitschr. f. Psych. **67**. 1910.

²⁾ Ref. Jahresber. f. Neur. u. Psych. **10**. 1906.

folgungswahnideen, massenhafte Halluzinationen und Erregungszustände. Die Obduktion zeigte ödematöse und verdickte Pia an der Hirnkonvexität und im Rückenmark. Mikroskopisch fanden sich in der Großhirnrinde deutliche Nervenzellveränderungen, im Rückenmark an Syringomyelie erinnernde Zerstörungen.

Bei der Seltenheit derartiger Beobachtungen und der Unklarheit der klinischen und anatomischen Verhältnisse dürfte die nachstehende Mitteilung eines Falles von Psychose bei einem Leprakranken mit anatomischem Befunde am Zentralnervensystem einem gewissen Interesse beugen.

Der Kranke M. V. stammte aus Columbien. Herrn Prof. Dr. Unna verdanken wir folgende Vorgeschichte:

Von seinen Eltern kannte der Kranke nur die Stiefmutter, die an Lepra gelitten haben soll. Im Alter von 5 Jahren machte er angeblich Pocken durch. Als er 10 Jahre alt war, wurde in Columbien bei ihm die Diagnose „Lepra“ gestellt; es sollen damals schon braune Stellen an den Vorderarmen und Unterschenkeln bestanden haben. Auch wurden schon Erscheinungen an der Nase beobachtet; der Kranke hatte häufig Nasenbluten und Beschwerden bei der Atmung. Im Jahre 1910, mit 16 Jahren, trat der Kranke in die Unnasche Klinik in Hamburg ein. Es bestanden damals an den Armen, am Rumpf und Rücken braune, leicht erhabene Stellen, deren mikroskopische Untersuchung Leprabacillen in großer Anzahl ergab. Ebenso fanden sich zahlreiche spezifische Stäbchen im Nasensekret sowie im excidierten Gewebe der Nase. An der Streckseite des rechten Ellbogens und an beiden Unterschenkeln vom Fußrücken aufwärts bis fast zur Mitte ließen sich Stellen nachweisen, die auf Nadelstiche unempfindlich waren. Nach etwa 2jährigem Aufenthalt in der Klinik, während welchem die Unnasche Leprakur angewandt wurde, konnte der Kranke wesentlich gebessert entlassen werden. Die äußere Haut war frei von makroskopisch nachweisbaren Knoten.

Nach abermals 2 Jahren, 1914, suchte V. wieder die Klinik auf. Er hatte sich zunächst etwa 4 Monate vollkommen gesund gefühlt; dann aber waren wieder Flecke im Gesicht aufgetreten, auch war eine alte Narbe am rechten Ellbogen wieder aufgebrochen. Nun traten auch Flecke an den Armen auf; nach und nach entstanden hier Knötchen und Knoten. Die Nase verschlechterte sich ebenfalls wieder. Bei der Wiederaufnahme in die Klinik erwies sich das Gesicht als am meisten befallen. Es war im ganzen stark gebräunt, man sah Knoten und Knötchen von Hirsekorn- bis Pfennigstückgröße, mit glatter, fast halbkugeliger Oberfläche. Die Nase war stark deformiert. Beide Ohren, besonders die Ohr läppchen, waren durch die Knoten aufgetrieben. Der Hals war frei von Knoten, wies aber mehrere dunkle rote Flecke auf. Außerdem waren auffallend stark mit knotigen Stellen befallen die Arme, besonders die Streckseiten der Oberarme, an den Handgelenken auch die Beugeseiten. Die Handrücken sowie die Finger zeigten zahlreiche kleine Knoten; nur die beiden letzten Finger waren fast ganz frei. Die Handfläche wies mehrere braune Stellen auf. Am Rumpf waren nur vereinzelte Flecke und Cutisleprome zu bemerken, besonders in der Schulterblattgegend. Auch die unteren Extremitäten waren nur wenig befallen. Anästhesie war nirgends nachweisbar; es bestand nur Hypästhesie an den am meisten befallenen Hautregionen. Muskelatrophie war nirgends vorhanden. Im Nasenschleim und in einem excidierten Knoten fanden sich sehr reichlich Leprabacillen. Die Wassermannreaktion war stark positiv.

Es wurde abermals eine Leprakur eingeleitet und die Behandlung während der nächsten 5 Jahre fortgesetzt. Der Kranke bot in dieser Zeit psychisch nichts Auffälliges. Er war ein intelligenter junger Mann, sprach mehrere Sprachen. Anfang März 1919 wurde dem Kranken mitgeteilt, daß er jetzt vielleicht in seine Heimat zurückkehren könne. Diese Nachricht soll ihn sehr aufgeregt haben, es entwickelte sich akut ein eigentümlicher Erregungszustand mit großer motorischer Unruhe, mit Rededrang und Nahrungsverweigerung. Der Kranke konnte deshalb in der Hautklinik nicht länger behandelt werden und mußte in die Anstalt Friedrichsberg verlegt werden.

Hier fielen körperlich zunächst nur die Erscheinungen der Lepra auf. Das Gesicht war fleckig, braunrot gefärbt. Im Bereiche der schwarzen Behaarung des Kopfes zeigte sich keine Veränderung. Die Stirnhaut war stellenweise mit Borken bedeckt. Die Augenbrauen und Lidhaare fehlten größtenteils, an Stelle der Augenbrauen befand sich ein schuppender Belag. Die beiden Oberlider waren knotig verdickt, die Lidränder gerötet und etwas geschwollen. An beiden Hornhäuten war vom lateralen Rande her eine Trübung festzustellen. Die Pupillen waren rund, gleich weit und reagierten gut auf Licht. Die Nase war an der Nasenwurzel eingesunken. Ein beträchtlicher Teil des Nasenrückens und der untere Teil der Nase fehlten, so daß man von vorn auf die Nasenscheidewand sehen konnte. Der übriggebliebene Rest der Nase war an dem vorderen freien Rand stark verdickt und zum Teil geschwürig zerfallen. Im Nasenschleim fanden sich zahlreiche säurefeste Stäbchen. Vom Schnurr- und Kinnbart waren nur Spuren vorhanden. Die vorhandenen Barthaare waren schwarz. Fast der ganze untere Teil des Gesichts war narbig verändert; die Ober- und Unterlippe waren stark verdickt und zum Teil geschwürig zerfallen, mit Borken belegt. Die im übrigen gut erhaltenen Zähne waren mit einem dicken Belag bedeckt. Die Zunge war frei und nicht belegt. Beide Ohren waren auffallend groß, besonders waren die Ohr läppchen knollig verdickt. Die Lymphdrüsen am Halse und im Nacken waren stark geschwollen. An der linken Halsseite befand sich neben einer Borke eine kleine Fistel, aus der sich Eiter entleerte. An der Brust, besonders um die Mamillen, waren größere rundliche, unregelmäßig begrenzte, schmutzig braune Stellen, ebenso am Rückenbogen und über den Schulterblättern. Im übrigen war die Haut des Rückens und des Leibes größtenteils frei. An den Genitalien waren Veränderungen nicht zu bemerken. Die Achsel- und Schamhaare waren schwach, in ihrem Bereich war die Haut nicht verändert. Beide Arme waren schmutzig-braun verfärbt, aber nicht gleichmäßig, sondern in unregelmäßigen Flecken. An beiden Ellbogen waren schuppige Auflagerungen. Die beiden Hände, besonders die Handrücken und die ulnaren Seiten, waren von Narben durchzogen und mit schuppigen Auflagerungen bedeckt; die Handflächen dagegen waren frei. Die Beine, besonders das untere Drittel der Unterschenkel, waren fleckig, schmutzig-braun verfärbt. Die Haut war hier gespannt, rissig und schuppig. An den inneren Organen, soweit sie bei der Unruhe des Kranken überhaupt zu untersuchen waren, ließ sich ein krankhafter Befund nicht nachweisen. Wie die bereits erwähnten Pupillenreflexe waren auch die übrigen Haut- und Sehnenreflexe vorhanden, von normaler Stärke und beiderseits gleich. Babinski und Oppenheim waren beiderseits negativ. Von seiten der Hirnnerven war kein krankhafter Befund zu erheben. Störungen der Motilität waren nicht nachzuweisen. Die Sensibilität war bei dem Zustande des Kranken zwar nicht genau zu prüfen, jedoch scheinen gröbere Störungen nicht vorzulegen zu haben. Bei Nadelstichen, auch im Bereich der Flecken und der übrigen Hautveränderungen äußerte der Kranke Schmerzen.

Der Kranke lag bei der Aufnahme ruhig im Bett, machte einen etwas somnolenten Eindruck, sprach mit rauher Stimme fortwährend vor sich hin. Ein Zu-

sammenhang seiner Äußerungen, vorwiegend ein Gemisch aus Englisch und Deutsch, war nicht zu erkennen: „Professor — ich auch — I am — am I — not right — o yes — than all right — o no — o no — was ich nicht soll — ich soll es nicht — I know of five? — sehr fein — nose — I know — o yes — and — cyklophone five o yes — cyklophone — and it is allright — o yes I know usw. — — —.“

Der Kranke brachte diese Äußerungen abgehackt, rhythmisch vor, machte dabei eigentümliche, entsprechend rhythmische Bewegungen mit den Händen, etwa als wollte er in die Luft schreiben. Dazwischen strich er mit beiden Händen über die Wangen, klatschte in die Hände, rieb sich die Hände, zog rhythmisch die Beine an und streckte sie aus, ballte die Hände zu Fäusten, dazwischen fuhr er häufig mit beiden ausgestreckten Zeigefingern über die Wangen, klatschte in die Hände, deutete bald auf sich selbst, bald auf den Arzt, zog rhythmisch die Stirne hoch, rieb dann wieder die Wangen, die Stirne, die Augen usw. Zwischen den oben angedeuteten Äußerungen summite er Bruchstücke einer Melodie, eines Liedes, wippte dazu im Bett und lachte. Er ging im allgemeinen nicht auf die an ihn gerichteten Fragen ein, nur bei wiederholtem Befragen gab er zuweilen anscheinend richtige Antworten. Am ehesten ließen sich Antworten erzielen, wenn man Englisch mit ihm sprach, obwohl er nach Mitteilung von Herrn Prof. U n n a ganz gut Deutsch verstand. Nach und nach gab er seine Personalien an, seinen Namen, sagte, er sei 24 Jahre alt, sei am 29. Dezember 1894 in Columbia, Südamerika, geboren, sei seit 1908 krank. Auf die Frage nach seinem Beruf sagte er wiederholt „Arzt“. Auf die Gegenfrage, ob er Arzt sei, antwortete er: „Ich bin nie Arzt gewesen und nie Apotheker.“ — Wegen der anscheinend bestehenden Trübung des Bewußtseins entstand zunächst der Verdacht auf eine urämische Störung. Eine wiederholte Urin- und Blutuntersuchung ergab jedoch keinerlei Anhaltspunkte hierfür. Die Wa.R. war stark positiv, auch wurde Komplementeschwund im Blute sofort und nach 24 Stunden festgestellt.

Spontane Nahrungsaufnahme war bei dem Pat. nicht zu erzielen, er erhielt deshalb in der Folge täglich ein Nährklysm. Da er einen recht eingetrockneten Eindruck machte, und auch die rauhe Stimme auf eine Wasserverarmung hinzuweisen schien, wurden dem Kranken mehrfach Infusionen von je 1 l physiologischer Kochsalzlösung verabreicht. Schon nach der ersten Injektion machte Pat. einen wesentlich freieren Eindruck. Während der nächsten Tage aß und trank er selbst und verlangte auch zuweilen zu trinken. Immerhin war er auf Befragen recht unzugänglich (s. Abb. 1).

Bald trat auch wieder eine größere Erregung auf. Der Kranke wies eines Morgens das Frühstück zurück, behauptete, es stinke im Zimmer, sprach vom Teufel, der hier gewesen sei. Nachts rückte er die Bettstelle in die Mitte des Zimmers, warf den Nachtstuhl um, wühlte die Decken und die Wäsche durcheinander, schmierte mit Kot. Dann stand er stundenlang aufrecht im Bett, fuchtelte mit den Armen in der Luft, sprach dauernd unverständlich vor sich hin. Dann wieder saß der Kranke unbeweglich im Bett, die Knie bis ans Kinn angezogen, die Arme über den Unterschenkeln verschränkt, die Decke bis über den Kopf gezogen, dabei dauernd vor sich himurmeln. Überhaupt verbrachte der Kranke in der Folge die Zeit meist unter der Decke. Auf Befragen sprach er, ohne auf die Frage einzugehen, unzusammenhängend Deutsch und Spanisch vor sich hin, gestikulierte dabei eigentümlich, rollte die Augen, grimassierte. Einmal erzählte der Kranke morgens, nachts sei sein Vater dagewesen, er habe Spanisch sprechen hören. Häufig sprach er auch von Cyklophone und Cinéma, deutete gelegentlich in eine Ecke und sagte „Teufel“. Eine zeitlang behielt er keine Wäsche am Leib oder im Bett, sondern stopfte alles in den Nachtstuhl; fast regelmäßig defäzierte er daneben auf den Boden. Urin ließ er meist unter sich, blieb trotzdem im Bett

liegen. Gegen die Behandlung der Lepra, die nach Angabe von Herrn Prof. Unna durchgeführt wurde, wehrte er sich. Einmal klagte er, er habe Hunger; als ihm aber dann Suppe gereicht wurde, goß er sie sofort unter das Bett. Den ihn besuchenden Prof. Unna erkannte der Kranke, der wieder unter der Decke lag, an der Stimme, nannte seinen Namen, war aber dann, obwohl es anfangs schien, als wäre er über den Besuch erfreut, gänzlich unzugänglich und teilnahmslos.

So hielt der Zustand ungefähr 2 Monate unverändert an. Die Ernährung und die Reinhaltung des abweisenden Kranken machten die größten Schwierigkeiten. Auch durch Kochsalzinfusionen, die anfangs immer etwas belebend auf den Kranken eingewirkt hatten, ließ sich keine Änderung mehr erzielen. Der Kranke wurde immer unzugänglicher, lag dauernd unter der Decke, antwortete überhaupt nicht mehr auf Anruf. Von Mitte Mai an bot der Kranke ein vollkommen verfallenes Aussehen; der Puls wurde trotz Campher und anderen An-



Abb. 1. Der Leprakranke in seiner Psychose.

regungsmitteln täglich schlechter, die eitrige Sekretion an beiden Augen wurde stärker, die Hornhauttrübung nahm zu.

Am 19. V. 1919 endlich trat der Tod ein.

Die Sektion, die 12 Stunden nach dem Tode vorgenommen wurde, ergab folgenden Befund: Die Beschreibung der äußeren Leiche erübrigt sich bei der ausführlichen Schilderung der in der Krankengeschichte wiedergegebenen Integumentveränderungen. Am Kreuzbein und an beiden Hüften befindet sich Decubitus. Das Schädeldach zeigt fliehende Stirn, ist sonst normal konfiguriert, ziemlich dick. Die Gefäßfurchen und Diploe sind deutlich. Die Dura ist nicht gespannt, auf der Innenfläche glatt und spiegelnd; bei ihrer Eröffnung entleert sich wenig klarer Liquor. In den duralen Sinus befindet sich viel flüssiges Blut. Die Pia ist über der ganzen Gehirnkongevität leicht ödematös, nicht getrübt, nicht verdickt. Die Windungen sind bei normaler Anlage etwas geschrumpft. An der Basis des Gehirns (vgl. Textabb. 2) ist der rechte Schläfenpol und der hinterste Teil des basalen Stirnhirns rechts inniger mit der Dura verwachsen. An diesen Stellen bemerkt man eine gelbbraune Einsenkung der Gehirnpartien,

die anscheinend ziemlich tief in die Hirnsubstanz hineinragt. Die basalen Gefäße sind völlig zart. Das Gehirngewicht beträgt 1400 g (bei einem Schädelinhalt von 1620 ccm). Die Hypophyse ist makroskopisch o. B. (Gewicht 0,7 g, Maße 1,5 : 0,9 : 0,5 cm). — Die Gehirnsubstanz ist ziemlich weich, blaß und saftreich; die Rinde im allgemeinen nicht sicher verschmälert. Der schon bei der Herausnahme des Gehirns auffallende Erweichungsherd an der Basis des rechten Gehirns setzt sich tief in das Marklager des Frontal- und Schläfenhirns fort und hat auch noch Teile des Parietalhirns mit ergriffen. Die betreffenden Gebiete befinden sich in gelbbrauner Erweichung. Die Erweichungen gehen im Innern des Gehirns allmählich in das normale Gehirngewebe über. Die angrenzenden Teile des Corpus

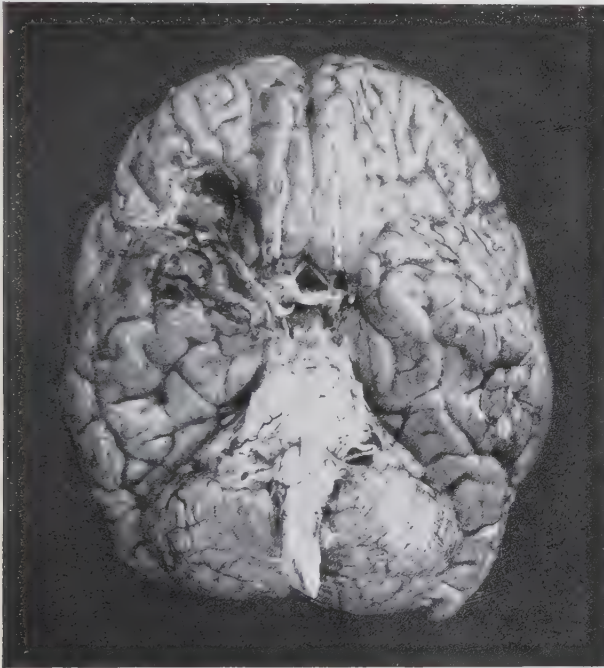


Abb. 2. Gehirn von der Basis mit dem Erweichungsherd in der rechten Großhirnhemisphäre.

striatum in den vordersten Ebenen sind leicht aufgelockert und ebenfalls gelbbraunlich verfärbt. Sonst sind die basalen Stammganglien makroskopisch normal. Die an den Erweichungsbezirk oberflächlich angrenzenden Windungsbezirke zeigen etwas verdickte und härter sich anfühlende Ränder und sind ebenfalls eigenartig bräunlich verfärbt. Die Grenzen des Herdes sind unregelmäßig, so daß man den Eindruck eines sich von außen hineinfressenden, kraterförmigen Prozesses gewinnt. Sonst sind nirgends herdförmige Störungen festzustellen. Die Seitenventrikel sind leicht erweitert, mit klarem Liquor gefüllt. Das Ependym aller Ventrikel ist zart. Der Pons, die Medulla oblongata und spinalis mit Spinalganglien, das Kleinhirn sind makroskopisch o. B. Die Epiphyse ist von gewöhnlicher Größe.

Bei Eröffnung des Brustkorbes sinken beide Lungen etwas zurück. Die Thymus enthält noch etwas Drüsengewebe, wiegt 5 g. Das Herz entspricht der

Leichenfaust, ist gut kontrahiert und in allen seinen Teilen normal (290 g). Beide Lungen sind nicht angewachsen, die Pleuren zart. Unter den Pleuren beiderseits sind kleine frische Blutaustritte festzustellen. Das Lungengewebe ist überall lufthaltig, ziemlich voluminös, sehr saftreich. Die Bronchialschleimhaut ist gerötet. Die Hilusdrüsen sind o. B. Im Abdomen findet sich keine freie Flüssigkeit. Die Darmserosa ist glatt und spiegelnd. Der Appendix ist frei. Die Mesenterialdrüsen sind geschwollen und auf dem Schnitt von gelber Zeichnung. Ebenso sind die Drüsen der Ellenbogen- und Leistenbeugen vergrößert und von eigenartig gelber Farbe. Die Milz ist ziemlich groß (190 g), ihre Kapsel nicht verdickt, das Parenchym fest, dunkel, mit deutlicher Zeichnung (Maße: 13,5 : 9,0 : 4,0 cm). Beide Nieren sind klein; die Kapsel ist leicht abziehbar, die Oberfläche glatt, das Parenchym blaß, die Rinde nicht besonders verschmälert, die Zeichnung im allgemeinen etwas getrübt. Die Zunge zeigt am hinteren Ende starke papillomatöse Wucherungen. Die Epiglottis ist an ihren freien Rändern höckerig, geschwüurig zerfallen, ebenso der ganze Pharynxeingang bis zu den Stimmbändern. Die Trachea ist sonst o. B. Die Uvula ist ebenso verändert wie der Pharynxeingang, die Schilddrüse ist von gewöhnlicher Größe und normalem Parenchym. Der Oesophagus, die Magendarmschleimhaut ist makroskopisch o. B. Die Gallenblase ist mit viel dunkler Galle gefüllt. Die Leber ist von gewöhnlicher Größe (970 g), glatter Oberfläche, scharfem Rand und ohne Narben. Ihre Zeichnung ist völlig verwaschen, gelbbraun, etwas chagriniert. Beide Nebennieren sind von gewöhnlicher Größe (je 9 g), im Zentrum etwas erweicht. Das Pankreas ist o. B. (50 g). — Aorta (unter dem Bogen 4,4 cm Umfang) ist im ganzen Verlauf von völlig zarter Intima. Beide Hoden sind sehr klein, härter, mit undeutlicher atrophischer Parenchymzeichnung (je 9 g). Die Blase ist o. B. Die Prostata zeigt auf dem Schnitt, namentlich in ihrem rechten Teile, braungelbe Verfärbung. Die peripheren Nerven zeigen keine Verdickungen und makroskopisch keine Veränderungen.

Der pathologisch-anatomische Gesamtbefund ist demnach: Lepröse Hautveränderungen mit leprösen Geschwüren, vornehmlich im ganzen Gesicht, an den Augenlidern, den Lippen, dem Nasenknorpel, dem Ohrknorpel und dem Pharynx; Lungenemphysem mit subpleuralen Blutungen; Parenchymtrübung der inneren Organe, Parenchymdegeneration beider Hoden; leichte Atrophie des Gehirns mit älterem kraterförmigen Erweichungsherd an der Basis des rechten Großhirns.

Mikroskopisch findet sich, wenn wir zunächst von dem Befund am Nervensystem absehen, fast in allen peripheren Organen eine Überschwemmung des Gewebes mit Leprabacillen. Besonders reichlich sind sie in den untersuchten Hautstellen der makroskopisch veränderten Partien zu finden, ferner in der Nasenschleimhaut, in den geschwüurig zerfallenen Ohrknorpeln, in den Pharynxteilen, in der Milz, den Nebennieren, Drüsen, Hoden und vereinzelt auch in den Nieren. Die in den peripheren Organen beobachteten histologischen Veränderungen decken sich in allem mit den eingehenden bereits vorliegenden Beschreibungen (Babes, Unna, Jadassohn usw.), so daß sich eine genauere Beschreibung an dieser Stelle erübrigt. Es sei uns nur gestattet, einige Punkte hier anzuführen: Der Entzündungscharakter ist fast in allen Organen ein diffus lymphocytärer bei Bildung von charakteristi-

sehen Leprazellen. Tuberkuloide Strukturen finden sich in reichlicherer Menge nur in der Milz und in den Drüsen. Auch hier sind Leprabacillen in reicher Menge nachzuweisen, jedoch bei weitem nicht in der Unzahl wie z. B. in der Haut oder in der Nasenschleimhaut. Beide Hoden zeigen sehr schwere degenerativ-atrophische Strukturveränderungen mit lymphocytären Infiltrationserscheinungen. Der Prozeß hat zu einer weitgehenden Atrophie des Hodenparenchyms geführt, so daß, anatomisch betrachtet, kaum mehr funktionstüchtiges Hodengewebe vorhanden sein dürfte. In den Nieren und Nebennieren, wo ebenfalls, wie schon erwähnt, Bacillen nachzuweisen sind, finden sich lediglich degenerative Parenchymstörungen ohne Infiltrationen.

In den Nervensträngen des Sympathicus wie in seinen Ganglien konnten wir keine wesentlichen Veränderungen noch Bacillen feststellen, ebenso wenig in den peripheren Nerven und den Spinalganglien.

Besonders eingehend wurde das Zentralnervensystem histologisch untersucht: Hierbei möchten wir die Veränderungen der erweichten Partien und ihrer Umgebung prinzipiell trennen von den Strukturstörungen der übrigen Teile. Um mit diesen zu beginnen, so zeigt sich die Pia überall zart, die Rindenarchitektonik des Großhirns nirgends gestört. Die Ganglienzellen sind jedoch durchweg im Zustande schwerer Entartung. Die Zelleiber (s. Abb. 3) sind gequollen, die Kerne geschwollen, im allgemeinen dunkler als normal gefärbt, mit größtenteils gut erhaltenen Kernkörperchen. Die Nisslschollen sind verschwunden, und statt ihrer ist das Protoplasma der Ganglienzelleiber ausgefüllt von staubförmiger basophiler Körnelung, welche alle Fortsätze, auch die Achsenzylinderfortsätze, im Toluidinblaubilde scharf hervortreten läßt. Dadurch, daß sich die basalen Zellteile viel intensiver färben, kommt jenes eigenartige Bild zustande, das die Abb. 3 mikrophotographisch zeigt. Auf Abb. 4a), b) sind die charakteristischen Bilder dieser Ganglienzellveränderung zeichnerisch wiedergegeben. Häufig kann man von diesen Ganglienzellveränderungen alle möglichen Übergänge bis zu völliger Auflösung und gänzlichem Schwund der Ganglienzellen beobachten: Zwischen Kern und Protoplasma der Ganglienzellen treten reticuläre Lücken auf, so daß der Ganglienzelleib wie zerrissen aussieht. Schließlich wird auch die Peripherie der Ganglienzellen unscharf, der Kern, zumeist ganz dunkel, kleiner, sehr chromatinreich, zeigt Maulbeerform, und die ganze Zelle erscheint nunmehr als ein fahler Zellschatten. Derartige Degenerationsformen, wie sie sehr häufig uns hier in allen Rindenschichten begegnen, sind auf Abb. 4c), d), e) zeichnerisch wiedergegeben. Besonders charakteristisch sind die begleitenden Gliaveränderungen (vgl. auch die Gliakerne (*gl*) in der Umgebung der Ganglienzellen auf Abb. 4). Die Gliakerne runden sich immer mehr ab, werden sehr chromatinreich, dunkel, verlieren ihre deutliche Zeichnung.

Schließlich treten ausgesprochene pyknotische Erscheinungen an ihnen auf, bis sie zu kleineren Kernkugeln zerfallen. Abb. 4d), e) zeigt solche Gliiformen in der Umgebung von schwer degenerierten Ganglienzellen (*ga*) in allen möglichen Stadien. Sehr häufig färbt sich in der Umgebung dieser Gliazellen ein diffuses Plasma, das zum Teil plump angeordnet erheblich an Ausdehnung gewinnt, vgl. Abb. 4d) *gl'*. Es besteht kein Zweifel, daß wir es hier mit der amöboiden Glia Alz-

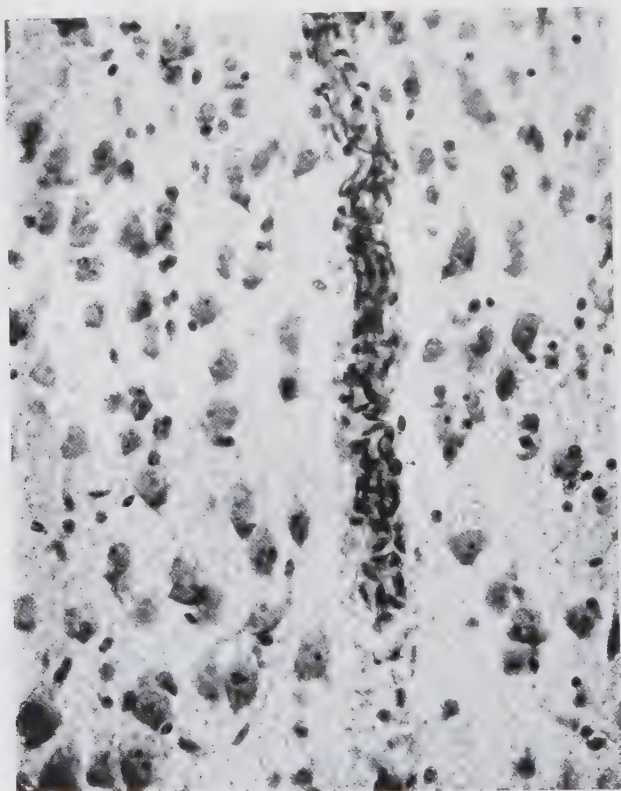


Abb. 3. Ganglienzell- und Gefäßveränderungen in der Großhirnrinde. Nissls Toluidinblaufärbung. Mikrophotographie.

heimers zu tun haben; denn auch bei der Anwendung saurer Farbstoffe treffen wir die charakteristischen Degenerationsformen der amöboiden Gliazellen, wie sie von Alzheimer eingehend beschrieben worden sind. Nicht selten kommen derartig degenerierte Gliazellen in den Ganglienzelleibern selbst zu liegen, so daß Erscheinungen auftreten, die an Neuronophagie erinnern [vgl. auch Abb. 4e)].

Während es sich bei diesen Veränderungen zweifellos um solche akuter Art handelt, welche der schweren Ganglienzellveränderung

Nissls nahe stehen, treffen wir zudem in der Großhirnrinde an den funktionstragenden Elementen noch Veränderungen von chronischem Aussehen. Die Ganglienzellen sind geschrumpft, Kern und Plasmadunkler gefärbt, und die Gliakerne ihrer Umgebung sind vergrößert mit deutlicher Chromatinzeichnung. Manchmal findet man auch um akut entartete Ganglienzellen Gliareaktionen, die mehr den Eindruck einer

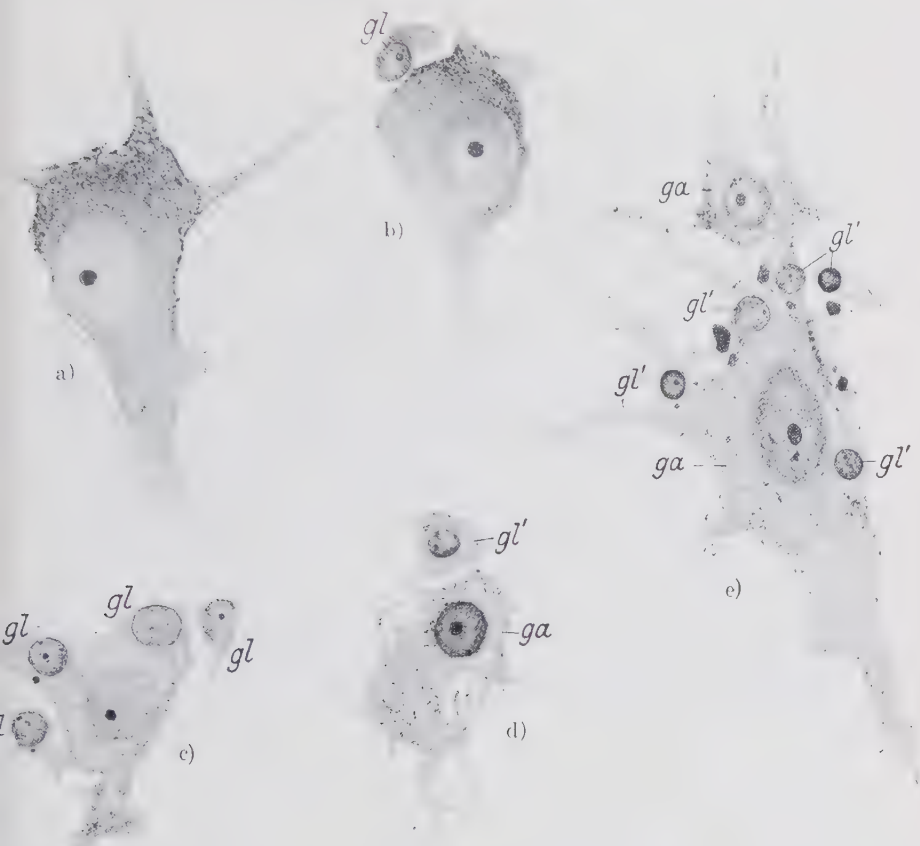


Abb. 4. Ganglienzellveränderungen im Nissl-Bild. a) und b) die gewöhnlichen Veränderungen aus der Großhirnrinde. c) Pyramidenzelle der Großhirnrinde, in Auflösung begriffen. *gl* = progressiv veränderte Gliazellen (Trabanzzellen), z. T. der Peripherie des Ganglienzelleibes eingelagert. d) und e) schwere Ganglienzellentartungen mit amöboider Gliadegeneration (*gl'*). *ga* = Ganglienzelle. [Bildung basophiler Granula am Rande von e.] Zeichnung bei Leitz Öl. Immers. 1/12 a, Komp.-Ok. 6.

chronischen, progressiven Wucherung machen, wie z. B. Abb. 4c). Abbauprodukte in Form feiner lipoider Tröpfchen lassen sich in den Ganglienzellen häufig darstellen; größere Mengen finden sich in dem Plasma der Gliiformen.

Sämtliche Rindenschichten und alle Teile des Großhirns

sind in solcher Weise verändert. Dabei sind die schwersten degenerativen Veränderungen mehr herdförmig beschränkter angeordnet. Besonders deutlich sind die degenerativen Erscheinungen an den Beetz-schen Pyramidenzellen der vorderen Zentralwindung ausgesprochen (Abb. 5), welche deutlichen staubförmigen Zerfall der Nisslschollen, Verwaschenheit der Zeichnung bei diffuser, nicht selten dunkler Färbung des ganzen Zelleibes erkennen lassen. Die Fibrillenfärbung ergibt keine charakteristischen Veränderungen.

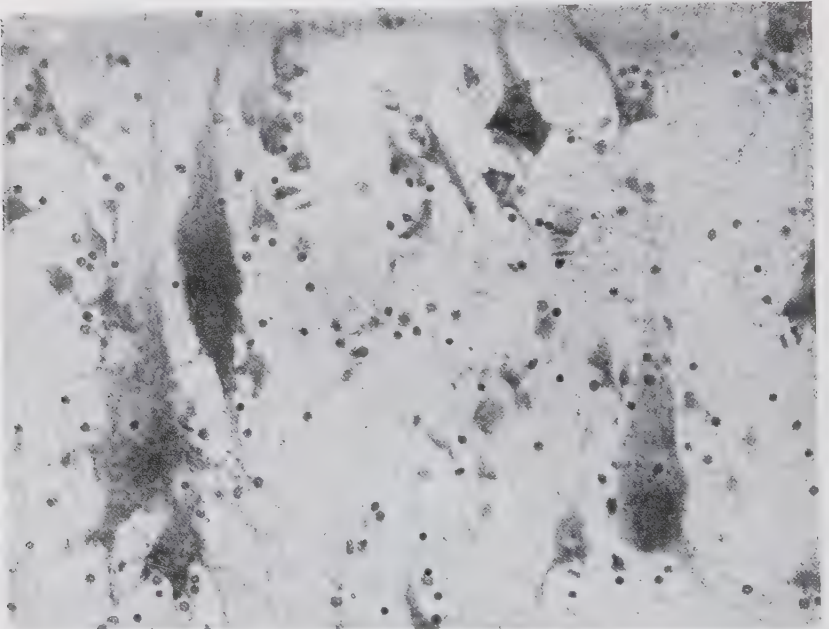


Abb. 5. Veränderungen der Beetz-schen Py-Zellen in der vorderen Zentralwindung. Nissls Toluidinblaufärbung. Mikrophotographie.

Die Gefäße sind im allgemeinen zart, ohne Infiltrationen, nur fällt an manchen Gefäßen der Rinde auf, daß ihre Wandelemente sich dunkler als gewöhnlich färben, geschrumpft sind und zum Teil Vakuolen enthalten. Die elastischen Fasern verhalten sich normal. Lipoid Stoffe liegen in mäßiger Menge in den Gefäßscheiden.

Das Marklager erscheint im wesentlichen unverändert; nur ist überall eine mittelstarke Gliaproliferation unverkennbar, wie sie besonders schön mit der neuen Cajalschen Gliamethode zutage tritt (Abb. 6). Degenerationserscheinungen an der Glia treten im Marklager sehr stark zurück. Eine Klamatodendrose fehlt. Eine besondere Gliafaservermehrung hat nirgends stattgefunden. Das Markscheidenbild ist ebenfalls normal.

In den makroskopisch erweichten Partien und ihrer nächsten Umgebung ist die Pia etwas verdickt und mit Lymphocyten leicht besetzt (vgl. auch Abb. 7). Die erweichten Partien zeigen größtenteils narbige Veränderungen mit mäßiger Glia- und starker Bindegewebsproliferation. Außerordentlich viel Blutpigment liegt in den Gefäßseiden, wogegen Fettkörnchenzellen in größeren Mengen nirgends nachzuweisen sind. Infiltrate fehlen völlig. Dort, wo die Erweichungsherde in normaleres Gewebe übergehen, treffen wir Erscheinungen, die

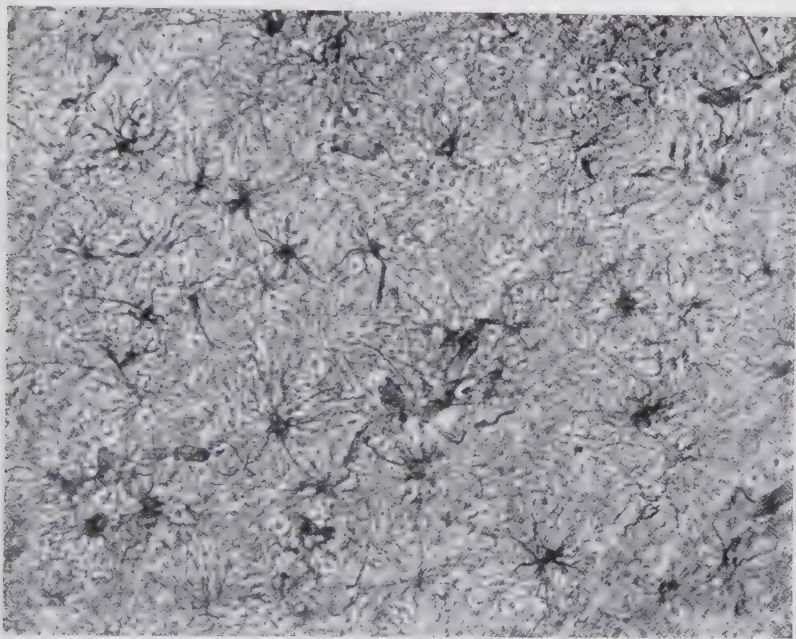


Abb. 6. Gliawucherung im subcorticalen Großhirnmark. Cajalsche Gliamethode. Mikrophotogramm.

auf ein akuteres Stadium des Prozesses schließen lassen. Einmal ist hier hervorzuheben, daß die erweichten Partien ganz allmählich in das normale Nervengewebe übergehen, wie dies auch auf Abb. 7 deutlich zu erkennen ist. Die Rindenzeichnung verliert allmählich ihre normale Ordnung; die Ganglienzellen zeigen die schwersten Entartungs- und Auflösungserscheinungen, und es tritt ein zellreiches Zwischengewebe auf, das vornehmlich aus wuchernden Gliaelementen besteht. Die Gefäße sind ebenfalls mäßig vermehrt. Ihre Wandelemente fallen durch dunklere Färbung auf. Infiltrationen fehlen auch hier völlig. Die Gliazellen enthalten sehr viel Blutpigment, während sich lipoiden Stoffe nur in geringen Mengen nachweisen lassen. Zur Bildung ausgesprochener Fettkörnchenzellen ist es nirgends gekommen.

Auch an Stellen, an denen die stärkeren Gliareaktionen mit Faserproduktion auf ein längeres Bestehen der Veränderungen hinweisen, liegt noch außergewöhnlich viel Blutpigment im gliösen Protoplasma und in den Gefäßlymphscheiden. Auch hier sind keine größeren Mengen lipoider Stoffe festzustellen. Schwer veränderte Ganglienzellen, zu-
meist ganz blasse Gebilde, trifft man dort allenthalben an. An vereinzelt Stellen, mehr im Zentrum der erweichten Partien gelegen,

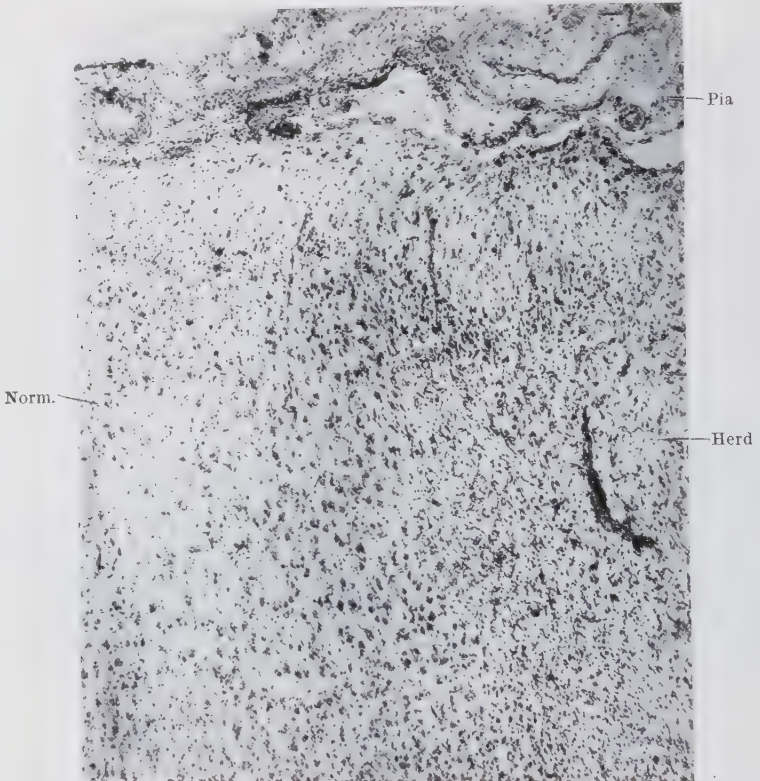


Abb. 7. Übergang des Herdes in die normale Rinde. Nissls Toluidinblaufärbung. Mikrophotogramm.

fallen Rundzellanhäufungen von lymphocytärem Typus im Gewebe auf. Eine deutliche Gliafaserproliferation hat nur an manchen Stellen gegen die Windungsoberfläche hin eingesetzt. Im Zentrum der Herde zeigt sich gewöhnlich eine starke Bindegewebsproliferation, die besonders schön in Achücarroschen Tannin-Silberpräparaten zum Ausdruck kommt (Abb. 8). Abb. 9 gibt im Markscheidenpräparat einen Ausläufer der herdförmigen Störung wieder; man erkennt neben der Rindenzerstörung noch die unregelmäßige Weiterentwicklung des Herdes im Marklager.

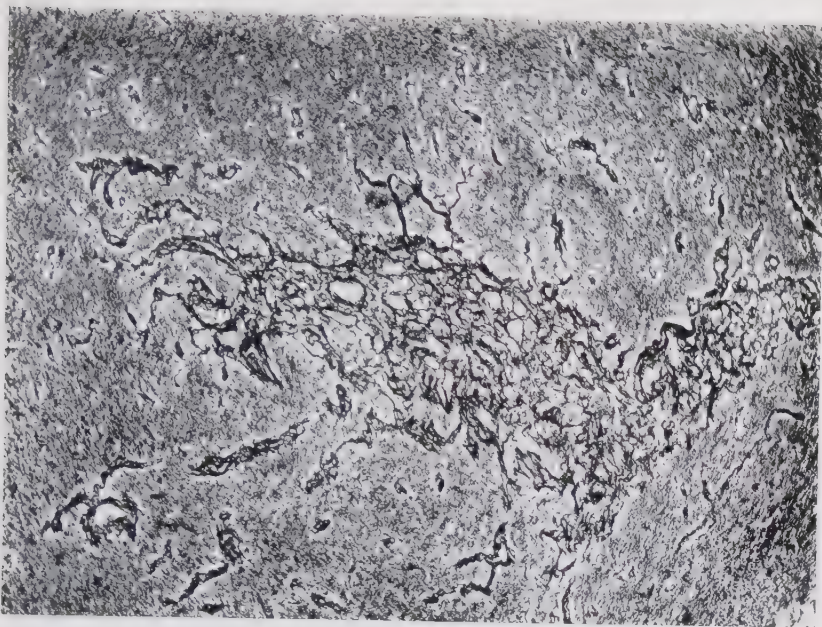


Abb. 8. Bindegewebswucherung im Herd. Tannin-Silber-Methode von Achúcarro-Ranke. Mikrophotogramm.

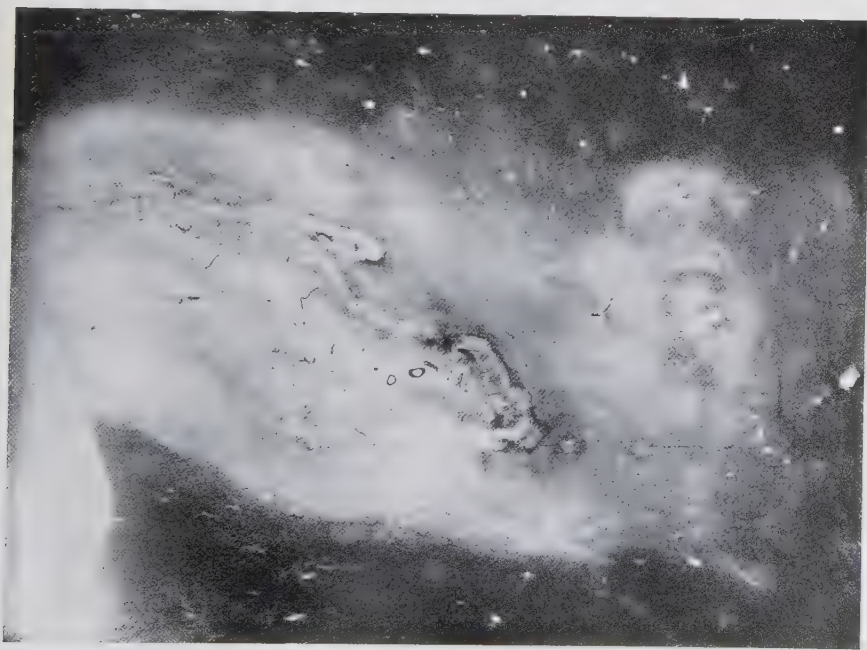


Abb. 9. Weigert'sches Markscheidenbild aus einem Teile des Entwicklungsherdes. W = Windungsoberfläche mit Pia. Mikrophotogramm.

In der Nachbarschaft dieser herdförmigen Störungen finden sich noch Erscheinungen ausgeprägt, die unseres Erachtens besonders erwähnenswert sind. Während dort die Rinde im allgemeinen Veränderungen zeigt, wie wir sie oben ausführlicher beschrieben haben, fallen die Gefäße (Abb. 3) durch Vermehrung und Dunklerfärbung ihrer fixen Wandelemente auf. Der augenscheinliche Zellreichtum solcher Gefäße wird noch erhöht durch vereinzelte freie zellige Elemente von zum Teil lymphocytärem, zum Teil ovalgestrecktem Typus, welche den Adventitialscheiden außen anliegen. Obwohl es sich bei letzteren sicher um freie Gewebelemente handelt, hat man bei dieser Erscheinung doch nicht den Eindruck einer gewöhnlichen Infiltration, sondern mehr den der Loslösung von Zellformen aus dem Adventitialverband. Plasmazellen sind nirgends anzutreffen. Manche der Gefäßwandelemente zeigen Quellungserscheinungen und Vakuolenbildung.

Wie schon oben erwähnt, ist auch das rechte Corpus striatum an seiner vorderen Peripherie stellenweise in die Erweichung einbezogen, wobei die gleichen histologischen Veränderungen zutage treten, wie in der Großhirnrinde solcher Stellen. Daneben finden sich aber im rechten Corpus striatum (Caudatum und Putamen), wie auch im linken an Stellen, die räumlich nichts mehr mit den Erweichungsbezirken zu tun haben, besonders schwere Veränderungen ausgeprägt. Einmal ist hier die zellige Glia ganz im allgemeinen gewuchert, die Zellkerne sind vergrößert und zum Teil mit deutlich gefärbtem, strahligem Plasma versehen. Das Cajalbild der Glia dieser Gegenden entspricht den Verhältnissen, wie sie Abb. 5 vom Großhirnmark schildert. Nicht selten trifft man hier chronisch degenerierte Ganglienzellformen (Abb. 10 *ga*), in deren Umgebung deutlich gewucherte Gliaelemente gelagert sind (*gl*). Viel augenfälliger aber sind hier Veränderungen, die zweifellos als akuter Art aufgefaßt werden müssen. Die Ganglienzellen sind im Zustande schwerster akuter Entartung; die Gliazellen sind größtenteils in amöboider Degeneration begriffen, wobei die bekannten Erscheinungen von Neuronophagie häufig zutage treten. Die Gefäße selbst zeigen auch hier keine Infiltrationen, jedoch sind die Gefäßwandelemente auffallend dunkel gefärbt, und manche von ihnen scheinen sich aus dem Verbinde loszulösen. An einzelnen Stellen gewinnt man durch besondere Betonung solcher Veränderungen den Eindruck eines herdförmig akzentuierten Prozesses. Abbaustoffe in größeren Mengen zeigen sich hier nicht.

Die übrigen Teile des Zentralnervensystems fallen durch leicht ausgesprochene akute Degenerationerscheinungen des Nervengewebes auf, ohne erheblichere Strukturveränderungen zu zeigen. Dieses gilt namentlich für das Kleinhirn und für das Rückenmark und die Spinalganglien. Desgleichen sind im Rückenmark keine Faserausfälle fest-

zustellen. Auch in den peripheren Nerven finden sich keine wesentlichen Veränderungen.

Sowohl im peripheren wie im Zentralnervensystem ist es wiederholten sorgfältigen Untersuchungen nicht gelungen, Leprabacillen nachzuweisen, auch nicht in den herdförmig affizierten Partien. Es sei noch besonders erwähnt, daß ein gleiches negatives Resultat die Anwendung der Unnaschen und Muchschen Methoden ergab.

Zusammenfassend ist folgendes festzustellen: Bei einem Kranken, der seit seinem 10. Lebensjahre an Lepra tuberosa leidet, die allmählich trotz energischer Behandlung außerordentlich an Umfang gewinnt, stellen sich mit 25 Jahren ganz akut deutliche psychische Störungen ein. Diese bestehen vornehmlich in schweren psychomotorischen Erregungen mit Rededrang, negativistischer Nahrungsverweigerung, auffallend rhythmischen motorischen Ausdrucksbewegungen, mangelhafter Orientierung, leichter Bewußtseins-trübung. Daneben deuten verschiedene Äußerungen des Kranken auf Halluzinationen optischer und akustischer Art. Gelegentlich ist Grimassieren zu bemerken. Der Kranke wird immer unreiner, ablehnender, verfällt mehr und mehr in einen teilnahmslosen Stupor, in dem schließlich 3 Monate nach Ausbruch der Psychose der Tod an allgemeinem Marasmus eintritt.

Die Sektion und mikroskopische Untersuchung ergibt ausgedehnte lepröse Zerstörungen an der Haut und in fast allen inneren Organen, namentlich besonders schwere Parenchymdegeneration beider Hoden, bei massenhaftem Leprabacillenbefund in diesen Organen. Im Gehirn und Rückenmark können keine Bacillen nachgewiesen werden. Dagegen ist im Gehirn ganz allgemein ein chronisch degenerativer Parenchymprozeß deutlich, der allenthalben verdeckt ist durch im Vordergrund stehende schwere akute Veränderungen des Nervengewebes. Für jene sind charakteristisch hin und wieder nachweisbare chronische Ganglienzelldegenerationen, eine vornehmlich im Hirnmark ausgeprägte Wucherung der protoplasmatischen Glia und ziemlich reichliche Abbauprodukte in den Gefäß-

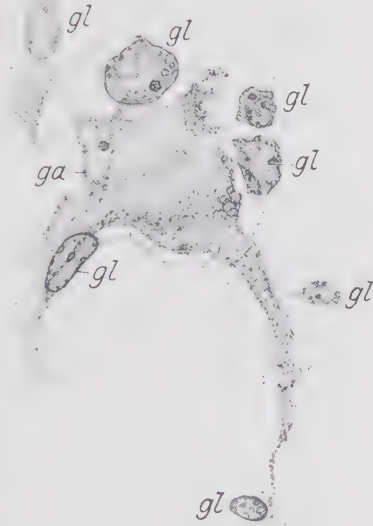


Abb. 10. Chronische degenerierte Ganglienzelle (ga) des Corpus striatum mit progressiv veränderten Gliazellen (gl) der Umgebung. Nissl-Bild. Zeichnung bei Leitz, Öl-Immers. 1/12a, Komp.-Ok. 6.

scheiden, für diese die überall auffallende schwere akute Ganglienzellveränderung mit amöboider Gliaentartung. Besonders schwer ist das Corpus striatum beiderseits in akutem und chronischem Sinne verändert. Ein ausgedehnter Erweichungsherd hat große Teile der rechten Großhirnhemisphäre (hinterstes Frontalhirn, Teile des Temporal- und Parietalhirns) ergriffen.

Wie ist nun das psychische Krankheitsbild aufzufassen? Rein klinisch haben wir es hier mit einem katatonischen Zustandsbild zu tun, das, wie die psychiatrische Erfahrung lehrt, nicht nur bei der großen Gruppe der Dementia praecox oder Schizophrenie zu beobachten ist, sondern auch eine psychische Reaktionsweise bei verschiedenen exogenen Schädigungen des Gehirns darstellt. Gerade bei den symptomatischen Psychosen Bonhoeffers auf dem Boden von Infektionen und Intoxikationen wird der exogene Reaktionstypus (Bonhoeffer) des Gehirns in Form katatoner Symptome außerordentlich häufig beobachtet. Rein klinisch fehlen uns auch heute noch, von einigen wichtigen körperlichen Begleiterscheinungen (Bumke, J. H. Schultz u. a.) abgesehen, sichere differentialdiagnostische Merkmale im Zustandsbilde solcher ätiologisch verschiedener und symptomatologisch gleichartiger Krankheitsfälle. Nach der Ansicht Bleulers besteht ja jetzt noch nicht einmal eine diagnostisch brauchbare Beschreibung der schizophrenen Psychosen.

So muß auch in unserem Falle vom klinischen Standpunkte aus zunächst die Frage offen bleiben, ob wir es hier mit einem zufälligen Auftreten einer Dementia-praecox-Erkrankung bei einer schweren Lepra zu tun haben oder mit einer symptomatischen Psychose, wobei die Lepra selbst und ihre Gifte oder toxische Schädigungen infolge der eingreifenden Behandlung pathogenetisch anzuschuldigen wären.

Um so bedeutungsvoller ist für alle solche klinisch unklar liegenden Fälle die histologische Untersuchung. In diesem Zusammenhang ist zunächst zu betonen, daß es sich bei unserem Kranken um eine außerordentlich weit verbreitete allgemeine lepröse Infektion handelt, welche die Haut und fast sämtliche inneren Organe verseucht hat. Im Zentralnervensystem selbst, das uns hier am meisten interessiert, finden sich unverkennbar ausgesprochen degenerative Parenchymstörungen chronischer und akuter Art, verbunden mit einem ausgedehnten Destruktionsprozeß, der in Form eines kraterförmig von der basalen Oberfläche des Gehirns sich nach innen hineinfressenden Erweichungsherdes in der rechten Großhirnhemisphäre auffällt. Bei dem negativen Leprabacillenbefund im zentralen Nervengewebe ist es nicht möglich, die spezifische Natur der hier gefundenen Veränderungen mit Sicherheit festzustellen. Immerhin charakterisiert sich der erhobene Befund als ein durchaus eigenartiger.

Wenn wir zunächst die Genese des Erweichungsherdes ins Auge fassen, so ist zu betonen, daß sich für eine traumatische Entstehung keinerlei Anhaltspunkte gewinnen lassen. Die Schädelbasis ist intakt und die eigenartige kraterförmige Gestaltung des Herdes und seine histologische Reaktionsweise (das Fehlen von reichlicheren Körnchenzellbildungen) spricht gegen diese Ätiologie. Auch ist hier der Befund zu betonen, wonach sich in der Peripherie des Herdes Erscheinungen kundtun, welche auf ein weiteres langsames Fortentwickeln des Prozesses hindeuten. Man gewinnt bei der Bewertung aller histologischen Reaktionserscheinungen des herdförmig affizierten Gebietes ganz den Eindruck eines noch in Entwicklung begriffenen, langsam fortschreitenden Prozesses. Eine schwerere Gefäßerkrankung sklerotischer Natur schließt sich nach dem Alter des Patienten und den histologisch gegebenen Verhältnissen von selbst aus. Die leichten infiltrativen Erscheinungen von der Pia, im Herde und seiner Umgebung selbst könnten vielleicht im Sinne einer infektiösen Noxe gedeutet werden. Doch sind sie derartig geringgradig ausgesprochen, daß sie auch noch als gewebliche Reaktionen auf die Erweichung selbst aufgefaßt werden können. Das überall im Herde zu findende Blutpigment spricht bei dem Fehlen großer Blutungen für ein langsames Durchsickern des Blutes durch die geschädigten Gefäßwände. Die Schädigung der Gefäßwände zeigt sich ja auch histologisch in einem auffallenden Kernreichtum derselben bei degenerativen Erscheinungen an ihren einzelnen Elementen.

So weist das histologische Bild des Erweichungsherdes einen eigenartigen Charakter auf, der bei den gewöhnlichen Erweichungsprozessen des Gehirns in solcher Form nicht zutage tritt.

Die im übrigen Gehirn gefundenen chronischen und akuten Gewebsveränderungen sind recht unspezifischer Art. Man trifft dergleichen Erscheinungen nicht selten bei Kranken der Dementia-praecox-Gruppe Kraepelins oder auch bei schweren Infektions- oder Intoxikationspsychosen. Es ist trotz einiger wertvoller Hinweise Siolis und Alzheimers heute noch kaum möglich vom Mikroskop aus, eine sichere histologische Differentialdiagnose zwischen diesen Formen geistiger Erkrankung zu stellen. Wenigstens mahnen unsere eigenen Erfahrungen auf diesem Gebiete zu großer Vorsicht.

Was uns im vorliegenden Falle besonders bemerkenswert erscheint, ist die Diffusität der Parenchymerkrankung im Großhirn ohne jegliche Schichtenbevorzugung und die starke Affektion der vorderen Teile des Corpus striatum.

Jedenfalls möchten wir vom histologischen Standpunkte aus einen Zusammenhang der im Gehirn gefundenen Veränderungen und der Psychose bejahen, wobei auch die Corpus striatum-

Erkrankung und der immerhin bedeutende, in der rechten Großhirnhemisphäre gelegene Erweichungsherd bei der Färbung des psychisch-nervösen Bildes eine nicht zu unterschätzende Rolle im Sinne von Kleist gespielt haben wird.

Das histologische Gesamtbild spricht also — soweit wir heute urteilen können — in unserem Falle gegen die Annahme einer Dementia-*praecox*-Psychose, was um so bemerkenswerter ist, als die schwere doppelseitige Hodenparenchymerkrankung einer solchen Auffassung eine interessante Stütze gegeben hätte. Vielmehr müssen wir hier direktere Beziehungen zwischen psychischer und körperlicher Erkrankung annehmen. Die weitere Frage freilich, wie sich dieses Verhältnis gestaltet, kann vom Mikroskop aus bei dem negativen Bacillenbefund im Zentralnervengewebe nicht in eindeutiger Weise beantwortet werden.

Die bisherigen histologischen Feststellungen über die Veränderungen des Zentralnervensystems bei Leprakranken (Chasiotis, Looft, Babes¹⁾, Moreira²⁾, Nonne, Arning, Jeanselme, Tschiriew, Kure, Stahlberg³⁾, Uhlenhuth und Westphal⁴⁾ u. a. haben nur in seltenen Fällen einen positiven Bacillenbefund bei wenig charakteristischen Strukturstörungen des Zentralnervensystems ergeben; wo solche vornehmlich im Rückenmark in Entartung der hinteren Wurzeln und aufsteigenden Strangdegenerationen deutlicher in Erscheinung treten, tragen die Veränderungen mehr sekundären Charakter. In anderen Fällen, wo sich Höhlenbildungen im Rückenmark im Sinne der Syringomyelie bei Leprösen fanden (Zambaco Pascha, Pestana), lassen sich keine sicheren Beweise für die lepröse Genese solcher Prozesse erbringen. Auch die von Kure uns leider nur im Referat⁵⁾ zugängliche histologische Beschreibung der Rückenmarksveränderungen bei einer Leprapsychose (Verfolgungsideen, Halluzinationen mit Erregungszuständen), die in manchen Punkten an unseren Fall erinnert, bringt uns bei dem negativen Bacillenbefund und der Unspezifizität der Veränderungen nicht weiter.

Aus all den bisher vorliegenden anatomischen Untersuchungen ergibt sich, daß sich bei positivem Leprabacillenbefund im Zentralnervensystem häufig relativ geringgradige histologische Veränderungen finden und daß sich andererseits bei schweren histologischen Strukturstörungen keine Bacillen nachweisen lassen. Berücksichtigen

¹⁾ „Die Lepra“. Alfred Hölder. Wien 1901. Hier auch die ältere Literatur.

²⁾ „Geistesstörungen bei Leprakranken.“ Allg. Zeitschr. f. Psych. **67**. 1910. Hier weitere Literaturangaben.

³⁾ Arch. f. Psych. **41**. 1906.

⁴⁾ Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **29**. 1901.

⁵⁾ Jahresber. über die Leistungen und Fortschritte d. Neurologie und Psychiatrie **10**, 285. 1906.

wir in unserem Falle die außerordentlich ausgedehnte Entwicklung der Leprainfektion und die Lepradurchseuchung seines ganzen Körpers und bewerten wir die Feststellung, daß die gefundenen Gehirnveränderungen für keine der genauer umschriebenen psychiatrischen Krankheitsgruppen als charakteristisch gelten können, so dürfte doch der Schluß berechtigt sein, daß wir es bei dem psychischen und körperlichen Leiden unseres Kranken mit ätiologischen Zusammenhängen zu tun haben; denn auch für die Annahme einer toxischen, durch die Behandlung ausgelösten Schädigung fehlen alle weiteren Anhaltspunkte und Erfahrungstatsachen. Ob wir es bei derartigen cerebralen Komplikationen mit toxischen, durch den Lepra-prozeß ausgelösten Fernwirkungen auf das Zentralnervensystem zu tun haben, und inwieweit eine direkte Beeinflussung durch die Leprabacillen selbst gegeben ist, bleibt eine offene Frage. Denn auch die Entstehung des herdförmigen Prozesses kann vom Mikroskop aus nicht eindeutig geklärt werden. Schwere Gefäßveränderungen, wie Thrombosierungen und dgl., sind nirgends nachzuweisen. Die eigenartige Lage des Herdes an der vorderen Basis des Gehirns könnte vielleicht auf eine aufsteigende Infektion von der Nase her hinweisen, wo der lepröse Prozeß eine besonders hochgradige Entwicklung erfahren hat. Doch dürfte gegen eine solche Auffassung das Fehlen von Knochenveränderungen an der Basis des Gehirns und das Freibleiben des vordersten basalen Gehirnteils sprechen.

Gerade die Kompliziertheit der Verhältnisse bedingte bei der Seltenheit von Leprapsychosen eine bei aller Kürze doch eingehendere Darstellung der gefundenen histologischen Veränderungen im Zentralnervensystem, welche zugleich späteren einschlägigen Untersuchungen eine entsprechende Vergleichsmöglichkeit schaffen soll.

Drei Fälle familiärer Hautatrophie (*Poikiloderma atrophicans*).

Von

Prof. Dr. Victor Janovský.

(Aus dem Ambulatorium des böhmischen Kinderspitals in Prag.)

Im Jahre 1908 beschrieb Jacobi¹⁾ im 3. Heft der *Iconographia dermatologica* eine neue Hauterkrankung, welcher er den Namen *Poikiloderma atrophicans vascularis* beilegte.

In dem auf 2 Tafeln abgebildeten Falle handelte es sich um einen 30jährigen, aus gesunder Familie stammenden Landwirt, welcher ohne je ernstlich erkrankt gewesen zu sein, im Jahre 1902 an Gelenkschmerzen und einer allgemeinen Müdigkeit erkrankte und bei welchem an der internen Klinik in Freiburg auf Grundlage einer ödematösen Schwellung und blaurötlichen Verfärbung der Haut im Gesicht, am behaarten Kopfe, stellenweise auch am Rumpfe und den Extremitäten die Diagnose „Sklerodermie“ gestellt wurde. An der Haut waren vereinzelte narbenartige Veränderungen der Haut, Kratzeffekte durch sehr intensives Jucken verursacht und, an den Beinen flächenhafte, frischere Rötung zu sehen. Hierzu gesellte sich später noch eine ausgedehnte Eruption mit Borken besetzter Knötchen (Furunkel). Abgesehen von einer gewissen Mattigkeit fühlte sich Pat. verhältnismäßig wohl. Pat. trat dann in Behandlung der Klinik Jacobis ein. Auf die ausführliche Beschreibung Jacobis an angegebener Stelle hinweisend, heben wir aus dem Status praesens kurz folgendes hervor: Auf der Kopfhaut besonders des Hinterkopfes bei dünnerem Haarwuchs etwa linsengroße atrophische Stellen, umsäumt von einem hyperämischen, teilweise bräunlich pigmentiertem Netz. Atrophie der Haut an den Ohrmuscheln. Die Gesichtshaut matt bläulichrot bis bronzefärbt, gedunsen und ödematös, die Nasolabialfalten etwas verstrichen. Die Haut am Halse diffus gerötet mit Teleangiektasien durchsetzt stellenweise Schuppen. Die Rumpfhaut ist am auffallendsten verändert. Sie zeigt über dem Rücken in höherem Grade an der Brust in großer Ausdehnung atrophische Veränderungen eingerahmt von teils dunkler Pigmentierung, zahlreichen Teleangiektasien und capilläre Blutungen mit starkem Hervortreten der stechnadelkopfgroßen rotbraunen den Follikeln entsprechenden Stellen im Innern der atrophischen Stellen. Nach Jacobi ähnelt die Affektion am meisten dem Bilde von Röntgenverbrennungen. An allen Stellen, besonders am Rumpfe, ist die Haut gespannt atrophisch, stellenweise dem Knochen anliegend. Die Schleimhaut beider Wangen zeigt ein weißliches Gitterwerk in der Ausdehnung eines Dreimarkstückes; ähnliche Veränderungen an der den Zahnreihen anliegenden Lippenschleimhaut. Nach Jacobi entwickeln sich die atrophischen Stellen aus einem weitmaschigen, hellrot gefärbten Netzwerke, das aus Teleangiektasien und capillären Hautblutungen zusammengesetzt ist. Die Innenorgane vollkommen gesund. Die histologische Untersuchung zeigte an den frisch erkrankten Stellen hauptsächlich eine kleinzellige Infiltration (über deren Zusammensetzung sich Jacobi nicht näher äußert) um die ektatischen Hautgefäße und um die Drüsen herum, während an den älteren Partien eine beträchtliche Atrophie aller Hautschichten, Rarefizierung des Fettgewebes, Atrophie und Zerfall der elastischen Fasern, abwechselnd Fehlen und fleckenweise Anhäufung des Pigmentes sich vorfindet.

Jacobi differenziert hierauf die beschriebene Erkrankung von Sklerodermie, Lupus erythematosus und Erythema perstans Kaposi und spricht sich für die Eigenart seines Falles aus, indem es sich um keinen der bisher anerkannten Typen der Hautatrophie handelt. Jacobi erwähnt noch einen von Petges und Cléjat²⁾ aus der Klinik von Dubreuilh publizierten Fall, welcher am Gesicht und Rumpf ähnliche Bilder aufweist, wo jedoch die Veränderungen an den Händen und Armen viel hochgradiger sind und wo nebstdem sich eine Myositis und Tuberkulose nachweisen ließ. Auch das histologische Bild, welches Dariers hyalin degenerierte Plasmazellen aufweist, war ein ganz anderes.

Ich teile nun im folgendem in Kürze drei Fälle einer eigentümlichen Form von Hautatrophie mit, welche zwar manche ähnliche Züge mit der von Jacobi beschriebenen Form aufweist, wobei sich jedoch die Entwicklung der atrophischen Veränderungen bloß im Gesichte lokalisiert. Die Fälle sind auch insofern interessant, als die Erkrankung familiär bei 3 Kindern einer Familie auftrat.

Die Kinder, und zwar Mädchen K. M., 12 Jahre, K. A., 10 Jahre und K. K., 8 Jahre alt, stammen aus gesunder Familie und waren mit Ausnahme von Masern, an denen sie vor längerer Zeit gelitten hatten, stets gesund. Im Herbst des Jahres 1919 erkrankten alle 3 an einer fieberhaften Erkrankung, welche der behandelnde Arzt als Influenza diagnostizierte und welche nach mehrtägiger Dauer ohne Komplikation verlief. Bald nach dieser Erkrankung bemerkte die Mutter bei allen 3 Kindern eine auffallend ungrenzte Rötung der Wangen und wie sie sich ausdrückte, eine Rauigkeit und ein auffallendes Aussehen der Haut an den betreffenden Stellen, welches sie im November des Jahres 1919 bewog, vorerst mit ihrer 10jährigen Tochter K. A. die Ordination des Kinderspitals aufzusuchen. Erst später brachte sie die jüngste 8jährige und endlich die älteste 12jährige Tochter, an welcher sie ebenfalls ähnliche Veränderungen bemerkte, in die Sprechstunde.

Von vornherein muß bemerkt werden, daß das Krankheitsbild am deutlichsten bei der 10jährigen K. A. ausgeprägt war, während bei der jüngsten 8jährigen Tochter die einzelnen Erscheinungen spärlicher auftraten und auf ein kleineres Territorium beschränkt blieben und bei der ältesten 12jährigen Tochter bloß beschränkte Partien auf dem oberen Rande des streng begrenzten Herdes die charakteristischen Veränderungen aufwiesen. Um in unserer Beschreibung nicht weitläufig zu werden und um Wiederholungen zu vermeiden, beschränken wir uns bloß auf eine Schilderung des Befundes bei der 10jährigen A. K. und wollen zum Schlusse nur ganz kurz den Unterschied im Krankheitsbilde der ältesten und jüngeren Schwester erwähnen.

A. K., 10 Jahre alt, ist ein kräftiges, ihrem Alter vollkommen entsprechend entwickeltes Kind, welches sonst vollkommen gesund ist. Auch bestehen keine Symptome, welche auf Störungen der inneren Sekretion oder auf Zirkulationsstörungen schließen ließen. Auffallend ist auf den ersten Blick bloß die Veränderung des Aussehens der Haut beider Wangen. Dieselbe ist im Umfange eines Handtellers scharf umschrieben gerötet und ganz oberflächlich infiltriert. Die Grenzen dieser Rötung, welche fast kreisförmig die Wangenhaut einnimmt, sind, wie erwähnt, scharf ausgesprochen, so daß überall eine normale Haut die färberisch veränderten Stellen umschließt, bloß an einzelnen jedoch sehr spärlichen Stellen erscheint im geringen Umfange die Rötung sich verwaschen in die umgebende gesunde Haut zu verlieren. Die Rötung schwindet meist unter Fingerdruck

und bloß in der Umgebung der gleich zu schildernden Veränderung bleibt nach Zurückdrängen der Hyperämie eine unbedeutende leicht gelbliche Verfärbung zurück. Das Inkarnat der roten Stellen ist ein sehr dunkles. Anzeichen von Seborrhöe sind nicht vorhanden. Die Haut fühlt sich rau an und hat namentlich bei schief auffallendem Licht ein mattes Aussehen. Die Hornschicht verhält sich ganz normal bis auf eine unbedeutende Verdickung um die gleich zu beschreibenden Stellen. Eine Abschuppung oder ausgedehntere Verdickung des Stratum corneum ist nicht nachweisbar. Im ganzen Umfange der geschilderten Rötung erscheinen zahlreiche Einsenkungen, welche besonders dort, wo sie gedrängt beisammen stehen, der Haut ein siebartiges Aussehen verleihen. Die Konturen dieser Einsenkungen, welche sich auf den ersten Blick als atrophische Stellen erweisen, sind verschieden, ebenso variieren dieselben bezüglich ihrer Größe. Was die letztere anbelangt, so sind dieselben oft stecknadelkopfgroß, rundlich, an anderen Stellen unregelmäßig oder irregulär polygonal, so daß stellenweise ein bienenwabenähnliches Aussehen resultiert. In diesen letzteren Fällen erscheint am Rande beim Übergange in die Umgebung an einzelnen dieser atrophischen Flecke die Hornhaut unmerklich verdickt und leicht pigmentiert. Im Grunde dieser so verschieden geformter Grübchen erscheint die Haut glatt und verdünnt. Der Finger oder Glasdruck weist in der Umgebung der atrophischen Stellen ab und zu feine Gefäßreiserchen nach. Die Affektion bietet bei monatelanger Beobachtung keine Veränderung, eher eine Zunahme der atrophischen Stellen.

Die pathologischen Erscheinungen bei beiden Schwestern, der 12jährigen M. K. und der 8jährigen K. K. waren in betreff der primären Efflorescenzen und ihrer Anordnung dieselben. Nur die Zeit des Auftretens und die Ausbreitung der Affektion war eine verschiedene. Bei dem ältesten Mädchen (12jährig) traten die atrophischen Stellen am spätesten auf und beschränkten sich auf eine schmale Zone am oberen Rande der streng umschriebenen Gesichtsröte, deren Farbenton auch nicht die saturierte Röte des ersten Falles hatte. Auch zeigten hier die atrophischen Stellen meist das Bild von stecknadelkopfgroßen eingezogenen Stippchen, welche selten konfluerten und die oben beschriebene wabenartige Konfiguration, wenigstens bisher, vermissen ließen. Am wenigsten ausgeprägt erscheint bisher die Affektion bei der 8jährigen K. K. bei der bloß die scharf abgegrenzte Röte mit spärlichen etwa stecknadelkopfgroßen atrophischen Stellen sich nachweisen läßt. Verschiedene therapeutische Maßnahmen blieben erfolglos.

Eine histologische Untersuchung scheiterte an dem Widerstande der Mutter. Sie hätte wohl auch nur das aus den gründlichen Arbeiten bekannte Bild der Hautatrophien ergeben. Ein bloß auf das Gesicht beschränkter, nicht durch Sklerodermie bedingter atrophischer Prozeß ist nach den in der Literatur verzeichneten Fällen wohl selten, während in einer Reihe von Fällen bei anderweitiger Lokalisation und Ursprungsort wir einer späteren Mitbeteiligung des Gesichtes begegnen. Am nächsten steht unseren Fällen der von Kreibich³⁾ veröffentlichte Fall von Erythema perstans faciei mit Ausgang in Atrophie, wobei auch das Lippenrot eine analoge Veränderung aufwies. Freilich unterscheiden sich unsere Fälle durch die Form der stippchenartigen und stellenweise bienenwabenförmig atrophischen Stellen von dem Aussehen im Falle Kreibichs. Eben dieser ganz besondere Typus der Entwicklung und Konfiguration, die rasche Entwicklung bei ziemlich akut auftretender erythematöser mit einer oberflächlichen Schwellung verbundenen Ver-

änderung und vor allem das familiäre Auftreten bedingt die Eigentümlichkeit unserer Fälle. Dies veranlaßte uns auch zu der Annahme, daß die Affektion dem Bilde der Poikilodermie Jacobis am nächsten steht. Seit der Veröffentlichung Jacobis sind noch einzelne Fälle beschrieben worden, von denen besonders wegen der eingehenden Beschreibung und Wertung der Befunde in differentialdiagnostischem Sinne die Arbeiten von Zinsser⁴⁾, Glück⁵⁾ und Müller⁶⁾ hervorzuheben sind. Der Fall Zinssers zeigt insofern eine Analogie mit unseren Fällen, als hier, und zwar bei dem älteren Bruder des beobachteten Falles eine analoge Erkrankung vorlag. Die Beschreibung eines ähnlichen Falles mit Lokalisation im Gesicht von Bogrow⁷⁾, dessen im Literaturberichte dieses Archivs (1907) Erwähnung geschieht, war mir nicht zugänglich und scheint auch nach allem nicht in das Krankheitsbild Jacobis zu gehören. Zu den oben erwähnten Fällen von Typus Jacobi gehört auch der von Schramek in der Sitzung der Wiener Dermatologischen Gesellschaft der 31. X. 1912 vorgestellte Fall — Betreffs der Differentialdiagnose unserer Fälle kann Lupus erythematosus und Sklerodermie vollkommen ausgeschlossen werden, da weder die bei ersterer Erkrankung charakteristische Primärefflorescenz noch die im 2. Falle bestehende Infiltration und brettharte Verdickung nachgewiesen werden konnte. Auch für die Annahme einer Atrophia maculosa Jadassohn (*Anetoderma erythematosus*) lassen sich die Symptome in unseren Fällen nicht heranziehen, da namentlich die anfänglichen quaddel- und papelartigen Erhebungen fehlen. Nach Jadassohns Ansicht, welche derselbe bei Demonstration eines Falles bei dem letzten Wiener Kongreß äußerte und welcher auch wir vollkommen beipflichten, würde es sich empfehlen, solche Fälle vor der Hand von den übrigen Hautatrophien abgetrennt zu behandeln und erst nach Sammlung eines größeren Materials ihre Einreihung in das System vorzunehmen.

Zum Schluß noch eine Bemerkung. Die von Zinsser und mir beobachteten familiären Fälle sind eine Stütze für die Ansicht Oppenheims⁷⁾, daß zur Entwicklung gewisser Arten von Hautatrophien die Annahme einer angeborenen Disposition sich nicht von der Hand weisen läßt.

Literatur.

¹⁾ Jacobi, *Poikiloderma atrophicans vascularis*. *Iconographia dermatologica* 3. 1908. — ²⁾ Petges et Cléjat, *Sclérose atrophique de la peau etc. myosite généralisée*. *Ann. de dermatol. et de syphiligr.* Juin 1906. — ³⁾ Kreibich, *Erythema perstans mit Ausgang in Atrophie*. Dieses Archiv 122. — ⁴⁾ Zinsser, *Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia unguium et Leukoplakia oris*. *Iconographia dermatologica* 5. 1910. — ⁵⁾ Glück, *Dermatitis atrophicans reticularis*. Dieses Archiv 118. — ⁶⁾ Müller, Dieses Archiv 108. — ⁷⁾ Finger und Oppenheim, *Hautatrophien*. 1910.

Zur Histopathologie der Gonorrhöe.

Von

A. Jesionek (Gießen).

Karl N., 26 Jahre alt, seit dem 7. X. 1919 wegen rezentsyphilitischer Erkrankung in der Poliklinik für Haut- und Geschlechtskranke in Behandlung stehend, infizierte sich am 16. XII. 1919, am Tage der 7. Sulfoxylatsalvarsaninjektion, mit Tripper. Wegen dieses Leidens konsultierte er die Poliklinik zum erstenmal am 29. XII. 1919; damals bestand akute Urethritis gonorrhica posterior und abscedierende Prostatitis. Am 24. I. 1920 kam Pat. in sterbendem Zustande, mit einem schweren fieberhaften Darmkatarrh behaftet in der Medizinischen Klinik zur Aufnahme. Tags darauf erfolgte der Exitus. Über den Zusammenhang des Todes mit der Sulfoxylatbehandlung und der Syphilis wird an anderer Stelle berichtet werden. Vom Pathologischen Institut ist mir die gonorrhöisch erkrankte Urethra anterior zur histologischen Untersuchung überlassen worden.

Schon bei oberflächlicher Betrachtung der zahlreichen Schnitte aus den verschiedenen Anteilen der Urethra anterior erkennt man, daß es sich um eine Kombination von Veränderungen im Epithel mit solchen im Bindegewebe, um eine mit aktiver Hyperämie, mit seröser und zellulärer Exsudation und mit hervorstechenden Veränderungen im Epithel einhergehende Entzündung der Schleimhaut handelt.

Aber die Erkrankung erstreckt sich keineswegs diffus über die ganze Fläche der Harnröhrenschleimhaut hinweg. Nur einzelne größere und kleinere Teile der Schleimhaut sind erkrankt. Zwischen den krankhaft veränderten Schleimhautstellen sind umfangreichere und weniger umfangreiche Stellen übriggeblieben, welche von krankhaften Veränderungen frei sind. In der Regel liegen in ein und demselben Schnitt gesunde und kranke Schleimhautstellen nebeneinander. Das eine Mal überwiegen an Zahl und Ausdehnung die kranken Stellen, das andere Mal die gesunden Stellen. Weder quantitativ noch qualitativ bestehen zwischen den einzelnen Abschnitten der Anterior wesentliche Unterschiede. Nur daß hinter der Fossa navicularis, im Bereich des Zylinderepithels der inselförmige Charakter der Erkrankung noch deutlicher hervortritt als im Bereich des geschichteten Pflasterepithels.

Die inselförmige Ausstreuung der Krankheitsherde hat auch Finger beobachtet: „Was im Bereiche des Zylinderepithels auffällt, ist, daß diese Veränderungen nicht über die ganze Breite der Urethra gleichmäßig verteilt sind, sondern daß das Epithel intensivere Veränderungen, Auflockerung, Abstoßung der obersten Schichte der Zylinderzellen, Freiliegen der Schichte der Ersatzzellen, reichliche Durchsetzung von Eiterzellen, stets nur dort darbietet, wo es den Rand, die Mündung einer Morgagnischen Tasche auskleidet“.

In unserem Falle allerdings weisen die von Finger genannten Stellen der Epithelauskleidung keineswegs die größten Veränderungen auf. Vielmehr sind diese Stellen in unseren Präparaten für gewöhnlich frei oder nur wenig verändert

im Gegensatz zum Fundus der Taschen und Buchten. Aber grobsinnfällige Veränderungen sind keineswegs nur in der Tiefe von Taschen und Buchten vorhanden. Solche finden sich in großer Zahl und in ganz regelloser Anordnung auch an den Seitenwänden der verschiedenartig gestalteten Ausbuchtungen, auf den Spitzen und Kämmen der halbinselförmigen Bildungen zwischen den Taschen und Buchten und an jenen Stellen, wo auf verhältnismäßig großen Strecken die Schleimhaut nicht ausgebuchtet ist. Andererseits finden sich aber auch in großer Zahl Ausstülpungen, in welche die Gonokokken nicht eingedrungen zu sein scheinen.

In all den Inseln, in denen uns die Krankheit entgegentritt, ist das Epithel verdickt. Epithelverdickung, bald mehr, bald weniger beträchtlich, beherrscht das histologische Bild. In der Hauptsache, wenn auch nicht ausschließlich, beruht die Verdickung des Epithels auf dem Vorhandensein einer übergroßen Zahl von Epithelien. An Stelle der physiologischen Regelmäßigkeit in der Lagerung und Schichtung der Epithelien herrscht Unordnung. In manchen Krankheitsherden ist die Desorganisation des Epithels hochgradig, stellenweise bis zur Destruktion gesteigert. Daß wir es bei der Epithelzellenanhäufung in den verdickten Epithelstellen mit einer das physiologische Maß überschreitenden Proliferation der vermehrungsfähigen Elemente zu tun haben, ist ohne weiteres klar. Der gesteigerten Proliferation entspricht eine vermehrte Desquamation. Im histologischen Bild tritt uns diese weniger sinnfällig entgegen als die Proliferation.

Wie im Epithel der äußeren Haut ist im Epithel der Schleimhaut die Proliferations- bzw. Germinationskraft gebunden an die Zellen der basalen Schicht. Auch im Schleimhautepithel sind die über der einen basalen Zellschicht sich aufbauenden Zellen sterile Tochterzellen, denen die Vermehrungsfähigkeit der basalen Mutterzellen abgeht; sie haben andere Aufgaben zu erfüllen als die, neue Zellen aus sich hervorgehen zu lassen. Wenn es im Schleimhautepithel der Harnröhre zur Neubildung von Epithelien kommt, so erfolgt diese nirgendwo anders als in der basalen germinativen Schicht. Auch die in gonorrhöisch infizierter Harnröhrenschleimhaut nachweisbare, das physiologische Maß überschreitende Proliferation kann nur von der basalen Zellschicht ausgehen. Es bedarf dieser ausdrücklichen Betonung um so mehr, als wir gehäufte Kernteilungsfiguren im Stratum basale in unseren Präparaten nicht zu verzeichnen haben. Die Vermehrung der basalen Epithelien im Bereich des Pflasterepithels sowohl wie im Bereich des Zylinderepithels scheint so gut wie ausschließlich auf dem Wege der direkten Zellteilung vor sich zu gehen.

Auch in der Harnröhrenschleimhaut hängt es von der germinativen Tätigkeit der basalen Zellen ab, unter physiologischen und unter pathologischen Bedingungen, wie sich das Epithel gestaltet.

Im Orificium urethrae und in der Fossa navicularis mit dem geschichteten Pflasterepithel, das sich wie die Epidermis auf Ektodermabkömmlingen aufbaut, kann es, theoretisch, im Gefolge krankhaft gesteigerter Tätigkeit der germinativen Basalzellen zu Erscheinungen kommen, wie sie uns Unna im Bilde ekzematoöser Erkrankung gezeigt und als die Dreiheit von Akanthose, Spongiose und Parakeratose beschrieben hat. An der „Parakeratose“ der Schleimhaut dürfen wir uns nicht stoßen. Erinnern wir uns der Ernstschen Keratingranula, die man mittels der Gramschen und der Rausch-Unnaschen Methode in den Epithelien des gonorrhöischen Sekrets darstellen kann und auf einen Verhornungsprozeß urethraler Epithelien beziehen darf. Tatsächlich ist in unseren Präparaten aus den vorderen Anteilen des glandulären Teiles der Urethra in den Krankheitsherden eine spongiotische und vor allem akanthotische Beschaffenheit des Epithels nicht zu verkennen. Jene Schicht des geschichteten Pflasterepithels, welche dem Stratum spinosum der Epidermis entsprechend und unter physiologischen Be-

dingungen aus zwei bis drei Zellreihen bestehend der Basalschicht und der Oberflächenschicht zwischengelagert ist, ist auf das Zwei- und Dreifache verbreitet, ihre polygonalen Zellen sind vielfach unnatürlich groß, gebläht, vakuolisiert. Die Oberflächenschicht, normalerweise eine dünne hornschieferartige Bildung mit kernlosen Schüppchen, wird in unseren Krankheitsherden von mehreren Lagen plattgedrückter Zellen dargestellt, so daß hier ein Bild gegeben ist, das an das Stratum corneum parakeratotischer Epidermis erinnert und mit seinen zahlreichen horizontal gestellten stäbchenförmigen Kernen lebhaft gegen die physiologische Dürftigkeit dieser Pflasterepithelschicht in gesund gebliebenen Schleimhautstellen kontrastiert. Auch die vielen in Abstoßung begriffenen Zellen, man möchte stellenweise wirklich von einem Stratum disjunctum sprechen, besitzen noch ihren stäbchenförmigen Kern. In anderen Krankheitsherden fehlt diese Oberflächenschicht, sie ist abgestoßen, ein oberflächlicher Epitheldefekt, der sich bald mehr, bald weniger tief in das akanthotische Rete erstreckt, liegt hier vor.

Wo es sich um nichts anderes handelt als um die Verdickung des Epithels bedarf es stellenweise der Berücksichtigung der begleitenden Krankheitserscheinungen im subepithelialen Bindegewebe, um das Krankhafte in der Mehrschichtigkeit des Epithels zu erkennen.

Das Zylinderepithel rückwärts von der Fossa navicularis, ist, wie wir den Untersuchungen von Br. Henneberg entnehmen müssen, endodermalen Ursprungs (Beitrag zur Entwicklung der äußeren Genitalorgane beim Säuger. Anatomische Hefte, Heft 125. 50, 1914). Unter physiologischen Bedingungen scheinen hier die germinativen Elemente für den größeren Teil der Pars cavernosa nur eine Reihe von Tochterzellen, die Zylinderzellenschicht, zu produzieren.

Allerdings ist aus den Angaben der Anatomen nicht die wünschenswerte Klarheit zu gewinnen. „Die Pars cavernosa soll ein geschichtetes Zylinderepithel, die Fossa navicularis geschichtetes Plattenepithel tragen, die Grenzen der einzelnen Epithelarten scheinen aber sehr unbestimmt“, sagt C. J. Eberth, 1914. Nach Stöhr-Schultze, 1915, sind die Schleimhautbuchten, Lacunen, von einem einfachen Zylinderepithel ausgekleidet. Daneben aber hätten wir nach Stöhr-Schultze, in dem vor der Mündungsstelle der Glandulae bulbourethrales gelegenen Anteil der Pars cavernosa ein mehrreihiges Zylinderepithel zu erwarten: „das in der Pars prostatica dem der Harnblase ähnliche Epithel geht in der Pars membranacea allmählich in ein mehrreihiges Zylinderepithel über, welches sich in der Pars cavernosa zu einem einschichtigen Zylinderepithel umgestaltet und distal von der Mündungsstelle der Glandulae bulbourethrales wieder in ein mehrreihiges Zylinderepithel übergeht.“ Bei Rauber-Kopsch, 1907, steht zu lesen, daß wir es in der Pars cavernosa mit einem „einfachen, mit Ersatzzellen versehenem Cylinderepithel“ zu tun haben; in der letzten Auflage, 1920, heißt es: „Das Epithel ist in der Pars prostatica ein Zylinderepithel mit Ersatzzellen, in der Pars cavernosa ein mehrschichtiges Zylinderepithel.“

Wäre es nicht denkbar, daß es sich mit der männlichen Harnröhre ebenso verhielte wie mit der weiblichen Harnröhre, von der wir wissen, daß hinsichtlich der Beschaffenheit des Epithels weitgehende individuelle Differenzen gegeben sein können? Auch die Kenntnisse, die man hinsichtlich der früher angenommenen Mehrschichtigkeit des Epithels der Harnblase in den letzten Jahren gewonnen hat, mahnen zur Vorsicht in der Beurteilung der Mehrschichtigkeit des Zylinderepithels in der männlichen Harnröhre. Auch hier scheint mir die Möglichkeit vorzuliegen, daß der Kontraktionszustand der Muskulatur verschiedene Bilder zeitigen, gelegentlich eine Mehrschichtigkeit des Epithels vortäuschen kann.

In unserem Falle findet sich in der Pars cavernosa rückwärts von der Fossa navicularis, das sei vorweggenommen, Plattenepithel nicht an einer einzigen Stelle.

Von Metaplasie nirgends auch nur die Spur! Wohl aber finden sich größere und kleinere Strecken eines zweireihigen Epithels mit einer basalen, aus kubischen Zellen bestehenden Schicht und einer oberflächlichen Zylinderzellenschicht. Krankhafte Erscheinungen sind weder in diesem Epithel noch in dem darunter gelegenen Bindegewebe vorhanden. Es sind das die Schleimhautstellen, die zwischen den erkrankten Partien von der Erkrankung frei geblieben sind. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß wir sämtliche mehrreihigen Epithelstellen im Sinne einer krankhaften, durch den gonorrhöischen Prozeß bedingten Verdickung deuten möchten. Auch in Präparaten aus „gesunder“ Harnröhre, deren Epithelbelag ohne weiteres als zweischichtig bezeichnet werden muß, finden sich stets in größerer Zahl Epithelinseln, in welchen man mehr als zwei Zellreihen anzuerkennen hat, auch wenn man dabei die durch Schrägschnitte vorgetäuschten Bilder außer acht läßt. Als krankhafte Verdickungen im Bereich des Zylinderepithels möchten wir in unseren Präparaten nur jene mehrschichtigen Epithelinseln größeren und kleineren Umfanges verstanden wissen, welche krankhaft verändertem Bindegewebe aufsitzen und neben der Verdickung meist noch andere krankhafte Erscheinungen im Epithel aufweisen.

In unserem Falle also ist der Epithelbelag im Bereich des Zylinderepithels ungleichmäßig. In der Regel finden sich in ein und demselben Schnitt Stellen, in welchen der Epithelbelag aus zwei Zellreihen, und Stellen, in welchen der Epithelbelag aus mehr als zwei Zellreihen besteht, Stellen, in welchen der Dickendurchmesser des Epithels das Zwei-, Drei- und Vierfache des zweireihigen Epithels beträgt. Von einer regelmäßigen Schichtung ist in solchen verdickten Stellen meist nichts oder nicht mehr viel zu erkennen. Die Lagerung der zwischen der basalen und der oberen zylindrischen Schicht angehäuften, im Überschuß vorhandenen Zellen ist unregelmäßig und unordentlich. Die Zellen liegen locker neben- und übereinander, wie durcheinander geworfen, ohne festes, klares Gefüge, so daß es zur Beurteilung des Krankhaften in der Verdickung einzelner Teile des Epithels im Grunde genommen der Kenntnis der Verhältnisse, wie sie in den einzelnen Abschnitten, an den einzelnen Stellen der Abschnitte, vor der gonorrhöischen Erkrankung geherrscht haben, gar nicht bedarf. Weniger die Verdickung als solche, als vielmehr die Unordnung, die in den verdickten Stellen herrscht, drückt diesen Stellen den Stempel des Krankhaften auf.

Selbst die Basalschicht ist in manchen dieser verdickten Stellen als solche kaum mehr zu erkennen. Dies ist allerdings nicht einzig und allein durch die Regellosigkeit in dem Nebeneinander der basalen Epithelien bedingt, sondern zum Teil auch dadurch, daß die subbasalen entzündlichen Infiltrate im Bindegewebe der Basalschicht auf das dichteste angelagert sind. Die Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe ist oft kaum zu erkennen, um so schwieriger, als aus diesen Infiltraten in großer Zahl Wanderzellen zwischen die basalen Epithelien eindringen. Wie denn überhaupt alle durch ein Übermaß von Epithelien und durch ungeordnete Lagerung der Epithelien gekennzeichneten Stellen von Zellen durchsetzt sind, die aus dem Bindegewebe und seinen entzündlichen Infiltraten ins Epithel eingedrungen sind. Man sieht Wanderzellen an allen Punkten, in allen Höhenlagen des verdickten Epithels, nicht zum wenigsten auch in seinen oberen Anteilen, zwischen den Zellen der Zylinderschicht und auf der dem Lumen der Harnröhre zugekehrten Oberfläche der Zylinderzellen. Die Wanderzellen tragen das ihre zu der in der Epithelverdickung herrschenden Unordnung bei. Aber sie sind keineswegs allein für die Unordnung verantwortlich zu machen. Die Hauptschuld liegt an den Epithelien selbst, die im Übermaß produziert, regellos durcheinanderliegen, zum Teil verschmächtigt, spindelförmig zusammengedrückt und in die Länge gezogen, zum anderen Teil aufgetrieben und gequollen, volumi-

nöser als die Epithelien in den ordnungsgemäß aufgebauten Epithelanteilen. Die Interzellularräume zwischen den einzelnen Epithelien sind hier verbreitert, dort verschmälert. Neben Epithelien mit den Erscheinungen hydropischer Degeneration des beginnenden und des vorgeschrittenen Zerfalles sieht man gequollene, des Protoplasmaleibes beraubte, schwach gefärbte Kerne und Kernreste. Manche der Epithelien haben sich in bläschenartige Hohlräume verwandelt. Andere bläschenartige Bildungen, das eine Mal in den tiefen, das andere Mal in den oberen Anteilen der Verdickung gelegen, leer erscheinend oder detritusartige Massen enthaltend, scheinen aus ampullenartigen Erweiterungen der Interzellularräume hervorgegangen zu sein.

Eine gewisse Ordnung und Regelmäßigkeit in der Lagerung der Zellen ist in solchen schwer affizierten Stellen oft nur in der obersten Zellschicht gegeben, wo die dichtstehenden, von Wanderzellen bedrängten Zylinderzellen mit ihrem distalen kernfreien Anteil das verdickte Epithel gegen das Lumen der Harnröhre abgrenzen. Andererseits ist aber vielfach diese oberste Zylinderzellenschicht über dem verdickten Epithel mehr oder weniger vollkommen verlorengegangen, und neben Krankheitsherden, in welchen nur diese oberste Zellschicht zur Abstoßung gekommen ist, finden sich Krankheitsherde, in welchen mit den Zylinderzellen auch aus den tieferen Anteilen des Epithelbelages mehr oder weniger große Stücke abgestoßen sind. Mitunter ist nichts anderes übriggeblieben als eine Anzahl locker und ungeordnet nebeneinander liegender, gequollener, ödematös aussehender Epithelien, die ursprünglich wohl dem Stratum basale angehört haben. Wo es zum Verlust von Epithelanteilen gekommen ist, sieht der Epithelrest wie zerrissen und zerfetzt aus. Auf und zwischen den ins Lumen der Harnröhre hineinragenden Epithelien liegen Exsudatzellen, polynucleäre und mononucleäre Wanderzellen, bald mehr, bald weniger stark mit Erythrocyten untermischt.

Neben solchen durch die hohen Grade der Proliferation, Desorganisation und durch Destruktion gekennzeichneten Krankheitsherden sind aber ausdrücklich jene Krankheitsherde zu erwähnen, in welchen von einer Destruktion des Epithels, von einer Zerstörung der Zellen, in Sonderheit von einer Schädigung der Zellen in der obersten zylindrischen Schicht nichts zu sehen ist. Nichts anderes liegt unserer Beurteilung vor als Verdickung des Epithels. Wo in gesundem, zweireihigen Epithel zwischen der Lage der Basalzellen und der Lage der Zylinderzellen der helle Streifen in den gefärbten Präparaten sich findet, der es bewirkt, daß die beiden Lagen optisch sich scharf voneinander abheben, dort liegt in den krankhaft verdickten Epithelstellen in mehr oder weniger guter Ordnung und in schichtähnlicher Lagerung eine Masse von Tochterzellen angehäuft, die nicht hierher gehören. Sowohl die Basalzellen wie die Tochterzellen weisen keine anderen Veränderungen auf, als daß sie zum Teil etwas vergrößert sind; auch die Interzellularräume zwischen ihnen sind stellenweise verbreitert. Leukocyten und Erythrocyten drängen sich zwischen den Epithelien hindurch. An den Zellen der Zylinderschicht sind meist auch nicht die geringfügigsten morphologischen Veränderungen zu erkennen. Nur daß stellenweise mehr Zylinderzellen in Abstoßung begriffen zu sein scheinen, als es der physiologischen Desquamation entspricht. Das Bindegewebe aber unter diesen verdickten Epithelstellen weist krankhafte Veränderungen auf.

Was die Veränderungen des Bindegewebes in unseren Krankheitsherden betrifft, so fallen zuerst die subepithelialen Zellhaufen auf. Sie liegen größtenteils in den allerobersten Teilen des Bindegewebes, oft so dicht der Basis des Epithels angelagert, daß es schwer fällt, die Grenze zwischen den epithelialen und den infiltrierenden Zellelementen zu erkennen. Die Infiltrate sind samt und

sonders nicht von großem Umfang. Zum Teil liegen sie perivascular angeordnet, zum anderen Teil lassen sie sichere Beziehungen zum Gefäßsystem nicht erkennen. Sie bestehen in der Hauptsache nicht, wie man erwarten möchte, aus neutrophilen polynucleären Leukocyten, sondern aus lymphocytären Rundzellen. Viele dieser Rundzellen erweisen sich als Plasmazellen. Verhältnismäßig groß ist die Zahl eosinophiler Zellen, sowohl mononucleärer wie polynucleärer eosinophiler Zellen. Die Zahl der neutrophilen polynucleären Leukocyten ist erstaunlich gering; bei den meisten Infiltraten muß man scharf zusehen, um des einen oder des anderen neutrophilen Leukocyten habhaft zu werden; meist liegen diese spärlichen Leukocyten der Basis des Epithels dicht angelagert. Wenn auch stellenweise die Zahl der Leukocyten etwas größer ist, nirgends ist das Verhältnis so, daß man von einer Eiterung oder gar von Absceßbildung sprechen könnte. Die meisten Leukocyten, die wir in unseren Präparaten zu sehen bekommen, trifft man als Wanderzellen zwischen den Zellen des Epithels und vor allem als Bestandteile jener Zellhaufen, die sich innerhalb des Lumens der Harnröhre finden, der Oberfläche des Epithels mehr oder weniger dicht angelagert. Auch diese Sekrettropfen enthalten neben abgestoßenen Epithelien, Erythrocyten, spärlichen eosinophilen Zellen in der Regel mehr Lymphocyten als Leukocyten. Dabei ist oft die Frage, woher diese Sekrettropfen stammen, nicht mit Sicherheit zu entscheiden; wir dürfen nicht außer acht lassen, daß sie der Pars posterior und der Prostata entstammen können. In den Infiltraten finden sich den zahlreichen Lymphocyten und den spärlichen Leukocyten oft in großer Zahl Erythrocyten beigemischt. Die Zahl der in unseren Präparaten vorhandenen extravasierten roten Blutkörperchen ist recht beträchtlich. Sie finden sich auch außerhalb und abseits von den Infiltraten, regellos da und dort im Bindegewebe, mehr oder weniger weit entfernt von den Blutgefäßen, deren Wandung sie passiert haben. An den Gefäßwänden sind Zerreißen oder andere erkennbare krankhafte Veränderungen nicht nachweisbar. Das einzige, was am Blutgefäßsystem auffällt, ist die Hyperämie der Capillaren und vieler kleinster Arterien im subepithelialen Bindegewebe. Den im Schnitt sich darstellenden intravasculären Erythrocytenherden sind auffallend viele weiße Blutkörperchen, namentlich Lymphocyten beigemischt. Die venösen Gefäße des Schleimhautbindegewebes und des Corpus cavernosum urethrae sind leer. Die Lymphgefäße sind erweitert. Schwellung der Blut- und Lymphgefäßendothelien haben wir nicht gesehen. Die Zahl der fixen Bindegewebszellen ist sowohl in den subbasalen infiltrierenden Zellhaufen wie außerhalb dieser so ziemlich im ganzen Bereich des Schleimhautbindegewebes leicht vermehrt. In der Hauptsache handelt es sich dabei um jugendliche Bindegewebszellen vom Aussehen der Fibroblasten. Außerhalb der Infiltrationsherde ist die Zahl der Fibroblasten vielleicht etwas größer als innerhalb dieser. Zellen vom Aussehen der epithelioiden Zellen finden sich nirgends. Die Zahl der Mastzellen sowohl unmittelbar unterhalb des Epithels wie in den tieferen Lagen des Bindegewebes ist groß. Die Lagerung der Zellen in den Infiltraten ist keine sehr dichte. Überall macht sich eine beträchtliche seröse Durchtränkung des Gewebes geltend, die Fasern des Bindegewebes sind auseinandergedrängt, manchmal gequollen, die elastischen Fasern haben sich im allgemeinen nicht gut gefärbt. Innerhalb der Infiltrate bilden die kollagenen Fasern ein grobes weitmaschiges Netzwerk, in dessen Lücken die infiltrierenden Zellen locker eingestreut sind. Während sich die ausgesprochen herdförmigen oder knötchenartigen Zellhaufen so gut wie ausschließlich nur in der oberen subepithelialen Bindegewebsschicht finden, erstrecken sich die Erscheinungen der serösen Exsudation und der Auflockerung der kollagenen Fasern so ziemlich über das ganze bindegewebige Gerüst der Schleimhaut bis zum Corpus cavernosum. Dabei sind aber graduelle Verschiedenheiten nicht zu

verkennen. Unmittelbar unter dem erkrankten Epithel ist das entzündliche Ödem mächtiger als in der Tiefe. Wo das Epithel schwer alteriert ist, dort findet sich im Bindegewebe die stärkste Infiltration. Wo im Epithel nichts anderes vorliegt als krankhafte Verdickung und Mehrschichtigkeit, finden sich in der Regel ausgesprochen knötchenförmige Infiltrate nicht, in der Hauptsache handelt es sich hier um mehr oder weniger beträchtliche seröse Durchtränkung des Gewebes, in dem die kollagenen Fasern auseinandergerissen und Infiltrationszellen, Plasmazellen, Lymphocyten und Eosinophile nur in spärlicher Zahl vorhanden sind.

Was die Gonokokken betrifft, so ist ihre Zahl in unseren Präparaten gering. Von der Massenhaftigkeit der Gonokokken, wie sie Finger in seiner Blennorrhöe der Sexualorgane auf Tafel 6 dargestellt hat, ist in unserem Falle keine Rede.

Dazu sei an dieser Stelle daran erinnert, daß wir es in unserem Falle mit einer gonorrhoeischen Urethritis zu tun haben, welche spontan, auf natürlichem Wege, nicht durch experimentelle Impfung zustande gekommen ist, und 5—6 Wochen alt war, als Patient am 25. I. 1920 starb. Die gonorrhoeische Infektion ist, wie mit großer Wahrscheinlichkeit behauptet werden darf, am Abend des 16. XII. 1919 erfolgt. Sicher ist, daß Pat. am 16. XII. mittags noch nicht gonorrhoeisch erkrankt war. Als Pat. 13 Tage später, am 29. XII. wegen seines Trippers in unserer Poliklinik erschien, war er mit deutlich ausgeprägten Symptomen einer Urethritis posterior und abscedierenden Prostatitis befaßt. In der Zeit zwischen dem 16. und 29. XII. hat Pat. zugestandenmaßen trotz seines eitrigen Ausflusses wiederholt geschlechtlich verkehrt. Des ferneren sei darauf hingewiesen, daß dem Tode des Pat. eine schwere, mit häufigen Diarrhöen einhergehende fieberhafte Darmerkrankung vorausgegangen ist. Endlich darf nicht unerwähnt bleiben, daß Pat. am 24. I., am Tage vor seinem Tode, wegen Harnverhaltung katheterisiert worden ist. Eine lokale Behandlung der Urethritis ist von uns nicht verordnet worden. Wir glauben sagen zu können, daß Pat. selbst an seiner Harnröhre keine therapeutischen Manipulationen vorgenommen hat. Außerdem sind wir zu der Annahme berechtigt, daß Pat. in früherer Zeit nicht an Tripper erkrankt war. Ausdrücklich sei endlich noch erwähnt, daß das dickrahmige eitrig Urethralsekret des Pat. von uns am 29. XII. 1919 und am 3. I. 1920 auf Gonokokken untersucht worden ist, mit stark positivem Resultat, und daß auch der gelegentlich der Sektion am 26. I. den Prostataabscessen entnommene Eiter zahlreiche typische Gonokokkenhaufen unzweideutig enthalten hat.

Wie gesagt, die von uns in den histologischen Präparaten aus der Urethra anterior nachgewiesenen Gonokokken (Methylgrün-Pyronin) sind spärlich an Zahl. Im Bereich der gröberen Epithelveränderungen finden sich Gonokokken nahezu konstant, und zwar innerhalb des Epithels, aber stets nur in Form einzelner isolierter semmelförmiger Diplokokken, niemals in Form der in den Präparaten des Trippersekretes uns entgegentretenden charakteristischen Häufchen. In Form solcher Häufchen finden sich Gonokokken in unseren Präparaten ausschließlich in jenen Zellmassen, welche aus desquamierten Epithelien, Lymphocyten, Leukocyten und gelegentlich Erythrocyten bestehend, da und dort im Lumen der Harnröhre vorhanden sind, d. h. in den Sekrettropfen, die noch nicht zur Entleerung aus der Harnröhre gekommen sind. Hier finden sich die Gonokokken, sei es, daß sie in charakteristischer Weise in kleinen Häufchen zusammenliegen, oder daß wir es mit isolierten Diplokokken zu tun haben, sowohl außerhalb wie innerhalb von neutrophilen Leukocyten. Wo wir die gonokokkenverdächtigen Diplokokken innerhalb des Epithels vorfinden, liegen sie konstant außerhalb von Zellen, in den mehr oder weniger breiten Interzellularräumen zwischen den Epithelien. Also eine intraleukocytaire Lagerung der Gonokokken innerhalb des Epithels haben wir ebensowenig gesehen, wie eine Lagerung der Gonokokken

innerhalb der Epithelzellen. Es sei betont, daß wir Gonokokken auch in jenen verdickten Epithelzellen gefunden haben, in denen von einer schweren Desorganisation des Epithels und namentlich von einer Schädigung der Zylinderzellen keine Rede ist. In den schwer veränderten Fundusanteilen der Taschen und Buchten fanden wir vereinzelte Gonokokkenexemplare, welche bis zum Stratum basale vorgedrungen waren. Im Bereich des geschichteten Pflasterepithels haben wir keinen Gonokokkus aufgefunden, ebensowenig im Bindegewebe, trotz eifrigsten Suchens.

Mit den Littreschen Glandulae urethrales der Pars cavernosa verhält es sich in genau der gleichen Weise wie mit den anderen Epithelausstülpungen, in welchen sich drüsig differenzierte Anteile des Epithels nicht finden. Manche Drüsen sind vollkommen gesund geblieben, andere sind erkrankt, und zwar vorzugsweise, wenn auch nicht ausschließlich im Bereiche des Ausführungsganges. Die inselartige Ausstreue der Krankheitsherde tritt uns auch hier entgegen. Die kranken Inseln sind bald mehr, bald weniger umfangreich. Die Veränderungen des Epithels sind mehr oder weniger schwer. Den erkrankten Epithelabschnitten entspricht die Erkrankung des Bindegewebes. Wo das Drüsenepithel als solches erhalten ist, sind krankhafte Veränderungen nicht wahrzunehmen. Aber an manchen Stellen gewinnt man den Eindruck, als ob hier drüsige Zellen ihre Eigenart verloren und in kranke Epithelien, haufenweise angeordnet, sich umgewandelt haben. In solchen desorganisierten und destruierten Epithelanteilen, oberhalb infiltrierten Bindegewebes, sind Gonokokken nachweisbar. Auffallend ist auch hier wiederum im Bindegewebe der Mangel an Eiterung. Neben mehr oder weniger zahlreichen Lymphocyten meist in großer Zahl Plasmazellen, zwischen denen sich in wechselnder Zahl eosinophile Zellen finden!

Aus der gedrängten Zusammenstellung meiner Befunde ergibt sich, daß mir innerhalb des anatomischen Symptomenkomplexes die Verdickung des Epithels und die ihr zugrunde liegende Wucherung der germinativen Elemente am meisten aufgefallen ist.

Wie kommt diese gesteigerte Tätigkeit der basalen Epithelien in der gonorrhöisch infizierten Schleimhaut der Harnröhre zustande? Welche Stellung nimmt die ordnungswidrig vor sich gehende Vermehrung der Epithelien im Bild der gonorrhöischen Entzündung ein?

An anderer Stelle habe ich darauf hingewiesen, daß man gut daran tut, wenn man das Wesen und vor allem die Pathogenese eines entzündlichen Krankheitsbildes erfassen will, sich der Lehren der allgemeinen Pathologie über die Entzündung zu erinnern und sich darüber klar zu sein, daß wir bei der Entzündung prinzipiell zweierlei Erscheinungen auseinanderzuhalten haben, die Erscheinungen der primären Alteration und die Erscheinungen der vitalen Reaktion.

Ich habe darauf hingewiesen, daß die das histologische Bild beherrschende Verdickung nicht einzig und allein durch die gesteigerte Proliferation der germinativen basalen Elemente bedingt ist. Es ist selbstverständlich, daß in einem Gewebe wie dem der Haut und Schleimhaut die im Bindegewebe erfolgenden Vorgänge der reaktiven Hyperämie und Exsudation sich in ihren Wirkungen auf das Epithel erstrecken. Auch in der gonorrhöisch erkrankten Harnröhrenschleimhaut ist ein

Teil der Erscheinungen im Epithel ohne weiteres auf die reaktive Exsudation zurückzuführen: die seröse Durchtränkung des Epithels, die Auseinanderdrängung und die Lockerung der Epithelien, die Verbreiterung der Saftspalten zwischen den Epithelien, die Durchsetzung dieser mit den Zellen, die neben der serösen Flüssigkeit aus den hyperämischen Blutgefäßen des Bindegewebes ins Epithel eingedrungen sind. Das seröse und celluläre Exsudat trägt das seine nicht nur zu der Unordnung bei, die vielfach in aufdringlicher Weise in den verdickten Epithelstellen herrscht, sondern auch zu der Verdickung und Verbreiterung selbst, zu der Vergrößerung des Tiefendurchmessers in den erkrankten Epithelanteilen. Jadassohn scheint geneigt zu sein, alle die Veränderungen, die sich im Epithel abspielen, auf die Exsudation zu beziehen: „Durch die starke seröse und eitrige Exsudation werden die Epithelzellen ödematös und trüb geschwellt, abgelöst, durcheinandergeworfen, von Eiterkörperchen überlagert, ihre Kerne quellen und zerfallen und bei niedrigen Epithelschichten kann das Bindegewebe geradezu freigelegt werden“. Selbstverständlich, wenn ein Teil der Veränderungen auf die reaktive Exsudation zu beziehen ist, erhebt sich die Frage, ob nicht auch der andere Teil der Epithelveränderungen, die gesteigerte Proliferation, auf die Exsudation, auf die reaktiven Vorgänge im Bindegewebe zu beziehen seien. Man könnte daran denken, die gesteigerte Proliferation mit der aktiven Hyperämie in ursächliche Verbindung zu bringen. Die basalen Epithelien sind in ihrer Ernährung und damit, wenn auch nicht in ihrer Funktion, so doch in ihrer Funktionstüchtigkeit vom Verhalten des Gefäßsystems abhängig. Aber auf daß eine Zelle ihre Germinationskraft betätige, dazu bedarf es nicht der guten Ernährung, bedarf es vielmehr zunächst des spezifischen germinativen Reizes. Die Ernährung für sich allein stellt keinen derartigen Reiz dar.

Es bleibt wohl nichts anderes übrig, als die gesteigerte Epithelzellenvermehrung und die konsekutive Verdickung des Epithels zu deuten im Sinne der primären Alteration und als die unmittelbare Wirkung der der Außenwelt entstammenden Krankheitsursache.

Die Gonokokken selbst sind es nicht, denen wir die Steigerung der Proliferation zuschreiben dürfen. Sie dringen in die basalen Epithelien so wenig ein wie in die anderen Zellen des Epithels. Sie finden sich in unseren Präparaten, abgesehen von den in Leukocyten eingeschlossenen Exemplaren, stets nur extracellulär, sei es auf der dem Lumen der Harnröhre zugekehrten Oberfläche der Zellen der obersten Epithelschicht, sei es in den Interzellularräumen zwischen den Epithelien der verschiedenen Schichten. Wenn anders die in den germinativen Elementen des Epithels vor sich gehenden Ereignisse mit den Gonokokken in irgendeiner Weise in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden sollen, so kann dieser einzig und allein durch jene chemischen Stoffe

vermittelt werden, welche von den extracellulär gelagerten Gonokokken in Betätigung ihres Lebens abgegeben werden und mit dem Säftestrom, der Ernährungsflüssigkeit, in die basalen Zellen eindringen.

Unseres Erachtens haben wir es bei der Gonorrhöe mit einer gonotoxinbewirkten Vergiftung der germinativen Epithelien zu tun. Wir sind zu der Annahme berechtigt, daß das Gonotoxin mit einer besonderen Affinität zu den basalen Epithelien begabt in diese eindringt, mit chemischen Bestandteilen des Zellinhaltes in chemische Verbindung tritt und innerhalb des Zelleibes eine chemische Reaktion auslöst. Zu den generellen Eigenschaften der basalen germinativen Elemente des Harnröhrenepithels des Menschen gehört es, daß sie fähig sind, mit dem Gonotoxin in chemische Verbindung zu treten. In den histologischen Präparaten tritt uns die Tatsache des veränderten Biochemismus unter dem Bilde einer das physiologische Maß überschreitenden Zellneubildung entgegen. Die gonotoxinbewirkte Vergiftung äußert sich in einer mit Überproduktion einhergehenden Anregung der Lebensbetätigung der basalen germinativen Elemente des Epithels. Mit anderen Worten: Die in gonorrhöisch erkrankter Schleimhaut nachweisbare Epithelverdickung und die ihr zugrunde liegende Epithelzellneubildung ist bedingt durch den germinativen Reiz des Gonotoxins. Der Angriffspunkt oder einer der Angriffspunkte des pathogenen Prinzips, des Gonotoxins, ist in den germinativen Elementen des Epithels gelegen. Seine germinative Reizwirkung entfaltet das Gonotoxin sowohl im geschichteten Pflasterepithel wie im Zylinderepithel; sie erstreckt sich in der gleichen Weise auf die Ektodermabkömmlinge im Orificum urethrae und in der Fossa navicularis wie auf die Entodermabkömmlinge, die nach B. Henneberg das Zylinderepithel der Harnröhrenschleimhaut aufbauen.

Ein Reiz, der eine Steigerung der Vitalität der Zellen bewirkt, kann das Zelleben auch schädigen, kann die Zellen töten, sei es, daß die Zellen aus irgendeinem Grunde für den Reiz in besonders hohem Grade empfindlich sind, sei es, daß der Reiz, z. B. im Falle hoher Konzentration des chemischen Agens, von besonderer Stärke ist. Basale Epithelien müssen durch das Gonotoxin auch getötet werden können. In unseren Krankheitsherden haben wir einen ausgesprochenen Zelltod im Stratum basale, der zu einer Entblößung des Bindegewebes geführt hätte, nicht gesehen. Wohl aber sehen wir Erscheinungen des Zelltodes und schwere Schädigungen des Zellebens in den Zellen oberhalb der basalen Schicht.

Erstreckt sich die Wirkung des Gonotoxin auch auf die Epithelien oberhalb der basalen Schicht?

Wir haben hier zu unterscheiden:

1. die vor der Infektion vorhandenen Tochterzellen der nicht vergifteten Mutterzellen an der Basis des Epithels,

2. die Tochterzellen der vergifteten basalen Epithelien.

Von besonderer Wichtigkeit erscheint mir die Frage, wie es sich mit den das Harnröhrenlumen auskleidenden Zylinderzellen der Pars cavernosa verhält, die vor der Infektion von nicht vergifteten Mutterzellen geboren worden sind, nach der Infektion an ihrer dem Harnröhrenlumen zugekehrten Oberfläche von Gonokokken überzogen werden und dem Einfluß des Gonotoxins am stärksten ausgesetzt zu sein scheinen. Werden die Zylinderzellen der Pars cavernosa vom Gonotoxin angegriffen und in ihrem Biochemismus durch das Gonotoxin verändert?

Der germinative Reiz des Gonotoxins, der sich in den Zellen der Basalschicht geltend macht, kommt für die Zylinderzellen so wenig in Betracht wie für die verhornten oder in einem Zustand der Verhornung begriffenen Zellen an der Oberfläche des Pflasterepithels in der Fossa navicularis und im Orificium. Weder diese Zellen noch die Zylinderzellen sind vermehrungsfähig. In Betracht kommt einzig und allein die zellschädigende und zelltötende Wirkung des Gonotoxins. In unseren Präparaten ist von einer derartigen Wirkung des Gonotoxins weder im Bereich des geschichteten Pflasterepithels noch im Bereich des Zylinderepithels irgend etwas zu sehen.

Im Bereich des Pflasterepithels ist die oberste Schicht entweder in Verlust geraten, in toto oder partiell, oder sie ist erhalten geblieben, und zwar in einem üppigeren Zustande als es der Norm entspricht, das Bild einer mehr oder weniger dicken parakeratotischen Hornschicht darstellend. Für die Abstoßung der obersten Schicht kann verantwortlich gemacht werden die kurz vor dem Tode des Patienten erfolgte Einführung eines Katheter oder aber die auf der Epithelproliferation beruhende krankhaft gesteigerte Desquamation.

Im Bereich des Zylinderepithels haben wir hinsichtlich des Verhaltens der Zylinderzellen zweierlei Krankheitsherde zu unterscheiden, jene Krankheitsherde, in welchen neben der Proliferation weitgehende Desorganisation und Destruktion des Epithels vorhanden und ein mehr oder weniger tiefgreifender Substanzverlust zustande gekommen ist, und solche Krankheitsherde, in welchen nichts anderes vorliegt als die Epithelverdickung; das Zylinderepithel in ihnen ist unversehrt. Abgesehen von den Einwirkungen der Wanderzellen, die sich zwischen den Zylinderzellen aus dem Epithel ins Lumen der Harnröhre durchdrängen, sind krankhafte Veränderungen an den Zellen der Zylinderschicht nicht zu erkennen. Besonders auffallend ist die Intaktheit der Zylinderzellen dort, wo die die Verdickung bedingenden im Überschuß vorhandenen Zellen unterhalb der Zylinderzellenschicht durch ihre ungeordnete Lagerung, durch die Quellung und Vergrößerung mehr oder weniger zahlreicher Exemplare von vornherein auf das

Krankhafte der Mehrschichtigkeit dieser Epithelstellen hinweisen, abgesehen von der begleitenden Erkrankung des Bindegewebes. Allerdings, ob diese unversehrt aussehenden Zylinderzellen noch die alten, von unvergifteten Basalzellen produzierten Zylinderzellen sind, oder ob sie der krankhaften Proliferation entstammen, läßt sich nicht entscheiden. Aber die Tatsache besteht zu Recht, daß, wo immer die Zylinderzellenschicht erhalten geblieben ist, sei es daß unter ihr nur die eine basale oder mehrere neugebildete Zellagen gelegen sind, nirgends, nicht an einer einzigen Stelle an den Zylinderzellen Erscheinungen wahrzunehmen sind, welche auf eine zellschädigende oder zelltötende Wirkung des Gonotoxins zurückgeführt werden könnten.

Erscheinungen schwerer Zellschädigung und des Zelltodes finden sich ausschließlich in den durch Epithelverlust ausgezeichneten Krankheitsherden, und zwar an solchen Zellen oberhalb der Basalschicht, die mit Sicherheit der krankhaften Proliferation ihr Dasein verdanken. Man könnte daran denken, daß sie, gewissermaßen illegitimer Herkunft, vergifteten Zellen entstammend, den Keim des Todes in sich tragend, unfähig ein regelrechtes Epithel aufzubauen, dem Tode verfallen, bevor sie dazu gelangen, sich, wie sie sollten, zu Zylinderzellen zu entwickeln, sei es, daß sie dem Ansturm des ins Epithel eindringenden Exsudates erliegen, sei es, daß wir den Tod auf eine besonders große Menge des Gonotoxins bzw. der Gonokokken zurückführen dürfen. Mit der Möglichkeit, daß das Gonotoxin für ihren Tod verantwortlich zu machen ist, haben wir zu rechnen. Aber die zu Zylinderzellen ausgereiften Tochterzellen der germinativen Epithelien scheinen mir dem Gonotoxin nicht zugänglich zu sein.

Die auf gonotoxinbewirkter Vergiftung der germinativen Epithelien beruhende Epithelerkrankung geht einher mit Veränderungen im Bindegewebe, von denen man zunächst annehmen möchte, daß sie rein reaktiver Natur seien. Wir finden Erweiterung und strotzende Erfüllung der Capillaren und kleinsten Arterien, seröse und celluläre Exsudation.

Aber der größte Teil der Exsudatzellen in unserem Falle besteht nicht aus Eiterzellen sondern aus Plasmazellen! Plasmazellen sieht man überall auf den ersten Blick, die neutrophilen polynucleären Leukocyten muß man mühsam suchen. Erinnern wir uns der Massenhaftigkeit der Plasmazellen in den Krankheitsherden der weiblichen Gonorrhöe, die Schridde beschrieben hat!

Erstreckt sich die unmittelbare Wirkung des Gonotoxins auch auf bindegewebige Elemente? Dringt von den im Epithel gelegenen Gonokokken Gonotoxin durch die Basalschicht hindurch ins Bindegewebe?

Die Anwesenheit der Plasmazellen auf jene chemotaktischen Vorgänge zu beziehen, welche die Erweiterung und Füllung der Blutgefäße, die Extravasation des Serums und der weißen Blutkörperchen, ihre

Anlockung in die Stätte der primären Alteration zur Folge haben, ist nicht anständig. Es wäre unverständlich, warum der eine Teil der Lymphocyten von diesen Stoffen angegriffen wird, der andere Teil nicht. Sollte nicht auch das Gonotoxin zu jenen Stoffen gehören, welche Lymphocyten in Plasmazellen zu verwandeln imstande sind?

Sprechen ja doch auch manche Erscheinungen im Bilde der chronischen Gonorrhöe, Veränderungen des Bindegewebes, die unmöglich auf die Vorgänge der Hyperämie und Exsudation bezogen werden können, vielmehr als essentielle Krankheitserscheinungen unmittelbar auf die spezifische Noxe zurückzuführen und im Sinne der primären Alteration zu deuten sind, dafür, daß tatsächlich bindegewebige Elemente der biochemischen Wirkung des Gonotoxins zugänglich sind, gleichgütig, ob die Gonokokken selbst ins Bindegewebe eindringen oder nicht.

Dem desquamativen Katarrh der gonorrhöisch infizierten Harnröhrenschleimhaut in unserem Falle einer 5—6 Wochen alten, therapeutisch nicht beeinflussten Gonorrhöe liegt eine durch das Gonotoxin verursachte, mit aktiver Hyperämie, seröser und vorzugsweiser lymphocytärer Exsudation und mit gonotoxinbewirkter Entstehung zahlreicher Plasmazellen einhergehende Proliferation der germinativen Epithelien zugrunde.

(Aus der Universitäts-Hautklinik Bern [damaliger Direktor: Prof. Dr. Jadassohn].)

Beitrag zur Kenntnis der Hautleishmaniose.

Von

Dr. Max Jeßner,

jetzt Oberarzt der Universitäts-Hautklinik Breslau.

Mit 3 Textabbildungen.

Die Leishmaniose der Haut wurde bis zum Kriege bei uns nur in vereinzelter, aus dem Orient stammenden Fällen beobachtet. Man hätte annehmen dürfen, daß durch die Entsendung einer immerhin nicht unbeträchtlichen Truppenmacht der Mittelmächte nach der Türkei eine größere Zahl nach Europa eingeschleppter Orientbeulen zur Beobachtung kommen würde. Dies ist anscheinend nicht der Fall. Es sind zwar Fälle aus Österreich und Deutschland beschrieben worden, doch eben nur einige wenige. Ob wirklich so wenig Infektionen vorgekommen sind, oder ob sie nur nicht richtig diagnostiziert wurden, wird sich kaum mehr feststellen lassen. Man könnte sich auch sehr gut vorstellen, daß die Betroffenen bei der absoluten Schmerzlosigkeit der Beulen und ihrer regelmäßigen spontanen Heilung gar nicht erst ärztliche Hilfe aufgesucht haben. Jetzt ist wohl mehr als die Zeit der gewöhnlichen Inkubation verstrichen, so daß vom klinisch-praktischen Standpunkte aus eine Besprechung der Hautleishmaniose kaum mehr notwendig erscheint. Hingegen beansprucht die Erkrankung in allgemein-pathologischer Beziehung unser Interesse.

Wir hatten vor dem Kriege an der Berner Hautklinik Gelegenheit, einen Fall von Orientbeule längere Zeit zu beobachten. Sowohl der von der Norm abweichende Verlauf der Erkrankung, die angestellten Übertragungsversuche auf Tiere sowie der histologische Befund rechtfertigen seine aus äußeren Gründen verspätete Veröffentlichung. Die Krankengeschichte ist folgende:

Johanna H. wird am 20. V. 1912 in die Klinik aufgenommen. Familienanamnese o. B. Ein Bruder starb an Tuberkulose. Früher war sie stets gesund bis auf ein Magengeschwür vor 8 Jahren. Im August 1911 bemerkte sie in Kairo einen roten Fleck unterhalb des linken Auges, der sich allmählich vergrößerte. Im November trat ein ebensolcher Fleck an der Oberlippe auf, der ebenfalls langsam größer wurde und ulcerierte. Sie wurde bis zur Aufnahme mit feuchten Verbänden behandelt. Schmerzen hat sie nie gehabt.

Status: Große kräftige Frau. Innere Organe o. B., Urin frei von Zucker und Eiweiß.

Haut: Alte Narbe von Verbrennung am rechten Unterschenkel, 2 Noduli cutanei am rechten Oberarm.

Gesicht: Unterhalb des linken Auges befindet sich ein unscharf begrenzter, livid-rötlicher, mäßig geschwollener, ca. dreimarkstückgroßer Erkrankungsherd, dessen erhabenste Stelle mit einem länglichen ca. 2 cm langen und $\frac{3}{4}$ cm breiten Schorf bedeckt ist. Nach dem Rande hin sind in der blasserrötlichen Partie ca. 10 linsengroße, bräunlichrote, leicht erhabene Efflorescenzen eingelagert. Das linke untere Augenlid ist gerötet und geschwollen (Abb. 1). Die ganze Affektion ist mäßig weich, läßt jedoch den Sondenknopf nicht leicht eindringen. Bei Diaskopie bleibt ein bräunlicher Ton zurück, der, besonders an den ausgesprengten Stellen, typisch apfelgeleeartig ist. An der Oberlippe findet sich, auf die Schleimhaut übergehend, eine ca. zwanzigpfennigstückgroße erodierte Stelle, die schmierig belegte Granulationen zeigt. Der Rand ist weich. Die Drüsen der Submaxillargegend sind nur wenig geschwollen. Es besteht keinerlei Schmerzhaftigkeit. WaR.: negativ.

Die Erkrankung wird für einen Lupus vulgaris gehalten, es werden Tuberkulinreaktionen angestellt. Doch ergeben Pirquet und Moro (an gesunder Haut und in loco morbi) negatives Resultat. Nunmehr wird die Diagnose Lupus fallen gelassen, und am 28. V. einer der kleinen ausgesprengten Herde ausgestanzt (Präp. 2) und eingelegt.

4. VI. 1912. Abheben der Kruste und Ausstreichen des darunter befindlichen Eiters. Färbung nach Giemsa. Es werden außerordentlich reichliche Leishmanien gefunden. Beim Abreißen der Kruste bleibt an der Unterscite gelblich-sulziges Gewebe hängen. Einlegen zur mikroskopischen Untersuchung (Präp. 1). Von dem eitrigen Belag der Oberlippe werden ebenfalls Ausstriche gemacht und nach Giemsa gefärbt. In ihnen nicht so zahlreiche Leishmanien.

10. VI. 1912. Einer der ausgesprengten Herde wird ausgekratzt. Es werden Ausstrichpräparate gemacht und wenige Leishmanien gefunden.

14. VI. 1912. Es werden wieder von dem Eiter unter der frisch gebildeten Borke des Hauptherdes Ausstrichpräparate gemacht. Diesmal finden sich nur sehr wenige Leishmanien darin, wie auch in den heutigen Präparaten von der Lippe. Namentlich kaum solche, die intramegalocytär liegen.

11. VII. 1912. Pat. wird entlassen. Im ganzen haben sich während ihres Klinikaufenthaltes die Krankheitsherde nur wenig verändert. Die anfangs bestehende große Kruste ist jetzt abgestoßen; an ihrer Stelle eine rosarote, etwas eingezogene Partie. Die ausgesprengten Herde sind etwas blasser geworden. Die Lippenaffektion hat sich etwas verkleinert, ist aber noch immer eitrig belegt. Das untere Augenlid ist fast völlig abgeschwollen. Die Submaxillardrüsen haben sich nicht verändert.

17. VII. 1912. Der Rand des Herdes an der Wange ist wieder mehr gerötet als am 11. VII. und sieht, besonders am unteren Augenlid, etwas sulzig aus. Es werden Ausstrichpräparate gemacht. Wenig Leishmanien.

24. VII. 1912. Ein Stückchen wird ausgekratzt und beim Verf. in eine Hauttasche am linken Unterarm gebracht. (Nicht angegangen.) Sonst Befund der gleiche.

24. VIII. 1912. Alle Stellen sind jetzt zurückgegangen.

11. IX. 1912. Affektion an der Oberlippe ist fast verheilt. An der Wange weiter Besserung.

25. X. 1912. Lippenaffektion geheilt, zarte flache Narbe. An der Wange weiter Besserung. Hier wird eine der ausgesprengten Stellen ausgestanzt. In

den Ausstrichpräparaten keine sicheren Leishmanien. In den Schnittpräparaten sehr wenige (Präp. 3).

17. IV. 1913. † Makroskopisch geheilt. Alles fein vernarbt.

6. III. 1914. Pat. kommt mit einem Rezidiv an der Wange wieder (siehe Abb. 1 $\times$). Dasselbe sitzt neben der früheren großen Stelle, ist ca. kleinfingernagelgroß, ziemlich weich. Der Rand ist blaurötlich verfärbt, etwas eleviert, die Mitte in geringem Grade eingezogen. Beim Herausheben sieht das Gewebe wieder gelblich-sulzig aus. In den Ausstrichpräparaten werden sehr wenig Leishmanien gefunden, desgleichen im Schnittpräparat.

17. IV. 1914. Auskratzen eines Gewebsstückes zu Tierimpfungen. Sonst Status idem.

Pat. entzieht sich weiterer Beobachtung.

Histologie.

Präparat 1. Hauptherd, exc.
4. VI. 1912.

Das Epithel ist verdünnt, an einzelnen Stellen Parakeratose und Krustenbildung. Die Retezapfen sind, soweit vorhanden, verschmälert. An einigen Stellen atypische Epithelwucherung. Dicht unter dem Epithel beginnt ein Granulationsgewebe, das zum größten Teil aus großen Zellen mit ovalem oder rundlichem Kern besteht. An einzelnen dieser Zellen sieht man im Protoplasma schwach oder gar nicht gefärbte Stellen, die den Eindruck von Vakuolen machen. Die Zellen liegen im allgemeinen unregelmäßig durcheinander, zwischen ihnen relativ wenig lange Spindelzellen, vereinzelte polynucleäre Leukocyten



Abb. 1.

und ziemlich reichlich Plasmazellen. Unregelmäßig verstreut finden sich einzelne scharf konturierte, rundliche, bei van Gieson-Färbung intensiv ockergelbe Gebilde, teils ganz homogen von der Größe von Lymphocyten, teils — etwa dreimal so groß — in Kugelform. Letztere sind septiert und weisen in ihrem Inneren mitunter körnelige Massen auf, die sich wie das Chromatin färben und als pyknotische Kerne gedeutet werden können. An einer kleinen Stelle des Präparats sieht man eine Anzahl von Riesenzellen, deren Protoplasma zum Teil homogen, zum Teil leicht wabig strukturiert ist, meistens mit randständigen Kernen, aber auch andere, in denen die Kerne unregelmäßig verstreut sind. Dort, wo die Riesenzellen gehäuft erscheinen, sind weniger und blasse Kerne zu sehen, so daß das Ganze den Eindruck tuberkuloider Struktur macht.

Im eben beschriebenen Granulationsgewebe zeigen sich zahllose ca. 1μ große Körperchen (Leishmanien), die sich wie das Chromatin, aber intensiver als dieses färben. Bei sehr starker Vergrößerung (Okular 12 Apochromat) und sehr guter

Beleuchtung kann man an vielen von ihnen eine Hülle, einen großen und einen kleinen Kern unterscheiden. Sie liegen in ihrer größten Mehrzahl in den oben erwähnten großen Zellen, doch auch in Bindegewebszellen und frei im Gewebe. Im Oberflächenepithel sind sie im allgemeinen nicht nachweisbar, doch finden sie sich an vereinzelter Stellen in kleinen Häufchen im Epithel der Retezapfen und in der parakeratotischen Hornschicht. Während im übrigen Präparat die Leishmanien enorm zahlreich sind, sind an der oben beschriebenen, Riesenzellen aufweisenden Stelle mit tuberkuloïder Struktur diese im Zentrum gar nicht und in der Peripherie nur ganz vereinzelt vorhanden.

Die elastischen Fasern sind zum größten Teil zerstört; wo noch Reste sichtbar sind, sind sie verklumpt.

Präparat 2. Ausgesprengtes bräunliches Knötchen, exc. 28. V. 1912.

Epithel dünn, Retezapfen verschwunden. An einigen Stellen Parakeratose. Dicht unter dem Epithel beginnt ein Granulationsgewebe, im großen und ganzen der gleichen Art wie im Präparat 1. Doch werden nur ganz vereinzelter Riesenzellen und nirgends tuberkuloïde Struktur gefunden. Die ockergelben Gebilde sind so spärlich, daß man sie nur nach langem Suchen findet. Leishmanien sind nur in sehr geringer Zahl vorhanden.

Präparat 3. Ausgesprengtes bräunliches Knötchen, exc. 25. X. 1912.

Epithel dünn, dicht darunter beginnt ein im ganzen ziemlich scharf abgesetztes Granulationsgewebe, das in seiner oberen Hälfte aus lymphocytären Elementen und Plasmazellen besteht. Eingestreut finden sich epithelioiden Zellen, die stellenweise in Gruppen beieinanderliegen und ein sehr feinkörniges Protoplasma aufweisen. Etwa die untere Hälfte des Präparats nimmt ein deutlich begrenzter Herd ein, der ausgesprochen tuberkuloïde Struktur zeigt und mehrere sehr große Riesenzellen mit im wesentlichen randständigen Kernen, feingranuliertem Protoplasma und Vakuolenbildung beherbergt. Daneben sehr zahlreiche Epithelioidzellen mit analogem Protoplasma. Leishmanien werden nur im uncharakteristischen Granulationsgewebe und auch hier nur sehr spärlich gefunden.

Tierversuche.

a) Hunde.

19. VI. 1912. 2 Hunde (1 u. 2) werden an Nase und Augenbrauengegend mit dem ausgekratzten sulzigen Gewebe des Hauptherdes der Pat. H. in Hauttaschen geimpft. In den Ausstrichpräparaten des Impfmateriels wenig Leishmanien, ziemlich viel Kokken. Die Hunde werden 3½ Monate beobachtet, dann nicht mehr.

2. XI. 12. Bei Hund 1 wird an der linken Augenbraue ein ca. haselnußgroßer, leicht ulcerierter Knoten bemerkt. Leishmanien im Ausstrich positiv. Ebensolche Knoten werden bei Hund 2 am oberen linken Augenlid und an der Nase gefunden. Leishmanien auch hier positiv.

Mitte Dezember 1912. Bei beiden Hunden alles vernarbt.

29. IV. 1913. Hund 1 wird mit Beulenmaterial des am 28. IV. gestorbenen Affen (s. u.) an der Nase und in der Augenbrauengegend reinokuliert. Nicht angegangen.

b) Affen¹⁾.

25. VI. 1912. 2 Makaken (1 u. 2) werden an Nase und Augenbrauen mit ausgekratztem Gewebe (im Ausstrichpräparat wenig Leishmanien) des Hauptherdes der Pat. H. in Hauttaschen geimpft.

Die Affen werden 6 Monate beobachtet, dann nicht mehr.

¹⁾ Für die Erlaubnis, die Affen im Hygienischen Institut Bern impfen und halten zu dürfen, bin ich Herrn Geheimrat Kolle zu großem Danke verpflichtet.

14. III. 1913. Bei Affe 2 werden heute an der Nase 2 ca. erbsengroße Knoten bemerkt (siehe Abb. 2). In Ausstrich- und Schnittpräparaten des ausgekratzten Gewebes Leishmanien positiv. Bei Affe 1 Impfung nicht angangenen.

29. IV. 1913. Affe 2 starb letzte Nacht. Bei der Sektion: Ausgedehnte Tuberkulose der Lungen.

c) Meerschweinchen.

6. III. 1914. Ein Meerschweinchen (110) wird mit dem ausgekratzten Material der Pat. H. (Rezidiv) in Nasenhauttasche geimpft.

3. IV. 1914. Es starb letzte Nacht. An der Inokulationsstelle ist von außen nichts Besonderes zu sehen. Beim Abpräparieren der Haut findet sich an der Innenseite der Impfstelle ein flaches Knötchen von ca. 2 mm Durchmesser. In den Schnittpräparaten nicht viele aber sichere Leishmanien.

17. IV. 1914. 3 Meerschweinchen (18, 19, 20) werden mit ausgekratztem Material der Pat. H. (Rezidiv) in Nasen- resp. Augenbrauenhauttaschen geimpft.

22. VI. 1914. Bei Meerschweinchen 20 wird heute ein ca. linsengroßer, ziemlich harter Tumor an der Impfstelle der Augenbraue bemerkt.

10. VII. 1914. Der Tumor hat sich nicht viel verändert, ist nicht gewachsen, aber härter geworden. Er wird excidiert. In den Schnittpräparaten spärlich Leishmanien.

d) Weiße Mäuse.

17. IV. 1914. 2 Mäuse werden mit dem ausgekratzten Material der Pat. H. (Rezidiv) in Hauttaschen an der Nase geimpft.

6. V. 1914. Bei einer der inokulierten Mäuse wird an der Nase ein ca. linsengroßer, ziemlich weicher Knoten bemerkt (siehe Abb. 3). Er wird abge-



Abb. 2.



Abb. 3.

tragen und zeigt in seinem Innern neben der sulzigen Tumormasse eine minimale Menge eitriger Flüssigkeit. In den Ausstrichpräparaten werden sehr spärliche Leishmanien gefunden, desgleichen etwas reichlicher in den Schnittpräparaten.

Es handelt sich also um eine aus Ägypten in die Schweiz eingeschleppte Hautleishmaniose. Klinisch ist der Fall in mehrfacher Hinsicht interessant. Erstens bezüglich des Aussehens des Erkrankungs-herdes. Er glich so vollkommen einem *Lupus vulgaris*, daß wir dieser Diagnose anfangs völlig sicher waren. Erst der negative Ausfall aller Tuberkulinreaktionen machte uns stutzig und ließ uns systematisch nach anderem suchen. Die Differentialdiagnose zwischen Hauttuberkulose und -leishmaniose war also auch in diesem Falle klinisch nicht zu stellen, was schon früher von mehreren Autoren betont wurde. Dann ist die Zeit des Bestehens dieser Orientbeule eine auffallend lange. Die Krankheit begann im August 1911, bestand demnach bei dem Eintritt der Patientin in die Klinik schon 9 Monate. Wenn man die Inkubationszeit, die nach Laveran 15 Tage bis 7 Monate, im Durchschnitt 2 Monate beträgt, hinzurechnet, war also schon fast 1 Jahr seit der Infektion verstrichen. Und doch war von einer Vernarbungstendenz anscheinend noch keine Rede. Erst nach $1\frac{3}{4}$ Jahr war sie (ohne Behandlung!) makroskopisch geheilt. Diese, die Norm erheblich überschreitende Dauer der Erkrankung (Jahresbeule!) ist schon wiederholt beobachtet worden; und zwar gerade bei solchen Formen wie bei der unsrigen, charakterisiert durch einen größeren Herd in der Mitte und kleinere ausgesprengte in der Peripherie. I. A. Villemin (zit. nach v. Schrötter) gibt für derartige Fälle selbst 2jährige und längere Dauer an.

Eine besondere Hervorhebung verdient weiterhin die Lokalisation auf der Lippenschleimhaut. Sie muß wohl ganz außerordentlich selten sein. Während bei der amerikanischen Hautleishmaniose (*Bubaloespundia*) die Schleimhäute der Nase und des Mundes fast stets — und zwar primär — befallen werden, konnte Laveran, der sicherlich beste Kenner der Leishmaniosen, im ganzen 6 Fälle (1 *Cardamatis* und *Melissidis*, 3 *Lavaca*, 1 *Pulvirenti*, 1 *Christopherson*) zusammenstellen, in denen Orientbeulen, die unmittelbar neben Nase oder Mund saßen, fortschreitend auf die Schleimhäute dieser Ostien übergriffen. Nur eine einzige Beobachtung (*Castellani* und *Chalmers*) ist publiziert worden, in der als Orientbeule angesehene Erkrankungen nur auf der Mundschleimhaut, ohne Befallensein der Haut, lokalisiert waren. Wenn man bedenkt, wie umfangreich die Literatur über Orientbeulen ist, und welch riesiges Material von den einzelnen Autoren beobachtet wurde, so ist diese Zahl wirklich eine fast verschwundene.

Endlich wäre von klinisch Auffallendem das Rezidiv zu erwähnen. Hierauf muß ich etwas näher eingehen. Die Immunitätsverhält-

nisse sind beim Menschen noch nicht völlig geklärt. Daß durch Überstehen der Erkrankung eine gewisse Immunität erworben wird, ist sicher, doch kommen nicht allzu selten Ausnahmen, selbst dreimalige Infektionen (Flu) vor. Nur in einzelnen Gegenden des Orients gehört eine zweite Erkrankung zu den größten Seltenheiten. Aus dieser Tatsache ziehen, wie immer wieder angeführt wird, die Juden von Bagdad seit langen Zeiten praktischen Nutzen, indem sie ihre Kinder in frühem Alter an den Füßen impfen, um hierdurch das Ergriffenwerden des Gesichts und die dort besonders störenden Narben zu verhindern. Diese Immunität tritt jedoch erst ein, wenn die erste Beule völlig verheilt ist. Während der Zeit des Bestehens scheint sogar eine Art Sensibilisierung der Haut für Neuinfektionen stattzuhaben. Rezidive *in loco morbi*, ohne die Möglichkeit einer neuen Ansteckung, sind, soweit ich die Literatur übersehe, bisher nicht beobachtet worden. Das wäre ja an und für sich erklärlich, da die allergrößte Zahl der Orientbeulen in Ländern beobachtet wurde, in denen die Leishmaniose endemisch ist, in denen daher bei einem Rezidiv die Möglichkeit einer Neuinfektion nicht auszuschließen war. Unter einem Rezidiv sollte man aber doch das Wiederausbrechen einer Erkrankung nach anscheinender Heilung verstehen, ohne daß von neuem Virus in den Körper eingedrungen ist. In dieser Hinsicht sind die Angaben früherer Autoren nicht sehr bestimmt. Bettmann und v. Wasielewski sagen ganz allgemein: „Rezidive und Reinfektionen sind aus den meisten Ländern beschrieben worden, in denen die Orientbeule vorkommt.“ Sie unterscheiden also wohl Rezidive und Reinfektionen, führen aber nichts Genaueres hierüber an. Und die Differenzierung beider in den mit Leishmaniose endemisch heimgesuchten Gegenden wird ja auch, wie gesagt, kaum möglich sein. Laveran scheint überhaupt unter Rezidiven und Neuinfektionen das Gleiche zu verstehen, da er in dem betr. Kapitel seines Buches offenbar beide Ausdrücke für denselben Vorgang gebraucht. In unserem Falle konnten wir nun ein echtes Rezidiv beobachten. Die Patientin hatte in der Schweiz keine Gelegenheit, sich neu zu infizieren, und doch trat fast ein Jahr nach anscheinender Heilung im Bereiche des früheren Erkrankungsherd eine neue Orientbeule auf. Erklären könnte man sich diesen Vorgang nicht allzu schwer. Man müßte annehmen, daß bei der ersten Vernarbung der Beule ein parasitenhaltiger Herd zurückblieb, der anfangs durch die eingetretene, aber nicht vollständige Immunität niedergehalten wurde. Diese wurde im Laufe des folgenden Jahres allmählich schwächer und schließlich so gering, daß sie nicht mehr die Kraft hatte, eine Vermehrung der „ruhenden“ Leishmanien und damit das Auftreten einer neuen Beule zu verhindern. Ähnliches wird ja bei Lues, Tuberkulose und Typhus beobachtet.

Die Beschreibung der 3 histologischen Präparate ist mit Absicht nicht sehr ausführlich. Es liegen über die Art des Granulationsgewebes, dessen Zellarten, über die Verteilung der Parasiten in ihnen, über das Vorkommen atypischer Epithelwucherungen schon so viele genaue Untersuchungen vor (Riehl, Leloir, Kuhn, Wright, Jeänselme Poncet, Ullmann, Nattan-Larrier, Bettmann und v. Wasielewski, James, Herxheimer und Bornemann u. a. m.), daß es überflüssig erscheint, nochmals alles anzuführen. Bemerkenswert sind nur die mit Pikrinsäure ockergelben Gebilde, die als Russelsche Körperchen zu deuten sind. Auffallend ist ferner der sehr spärliche Parasitenbefund im Präparat 2, das etwa zu gleicher Zeit wie das von Leishmanien strotzende Präparat 1 excidiert wurde. Es ist eins der um den Hauptherd angeordneten lupoiden Knötchen. Zur Erklärung dieses sehr auffallenden Unterschiedes muß man unzweifelhaft auf Änderungen in der Reaktionsfähigkeit der Haut gegenüber den Erregern rekurren, wie sie Jadassohn zuerst für die korymbiformen (Bomben-) Syphilide und für die analogen Formen des Lichen ruber, Inga Saeves für die der Trichophytie geltend gemacht hat. Dabei ist es gleichgültig, ob man an eine lymphogene oder durch ektogene Autoinokulation bedingte Entstehung denkt. Auf Grund der lokalen Immunisierung, oder besser Allergisierung, in der Umgebung eines ersten Krankheitsherdes bleiben die ausgesprengten Herde in ihrer Entwicklung zurück. Wir wissen nun freilich bei den erwähnten Krankheiten nichts von dem zahlenmäßigen Verhältnis der Erreger in Haupt- und Nebenherden. A priori müßte man eigentlich annehmen, daß in dem Hauptherd die Immunisierungserscheinungen am höchsten ausgebildet, und dementsprechend Erreger am spärlichsten sind oder auch wirklich früh zugrunde gehen. Dafür würde bei der Lues die Tatsache anzuführen sein, daß die zentralen Herde sich meist schon in der Involution befinden, wenn die peripheren frisch entstanden sind. Dies würde also unserem Befunde widersprechen. Daß es aber im Prinzip so sein kann, zeigt die Analogie mit Lewandowskys Untersuchungen bei Tiertuberkulose. Die Bacillen in den ursprünglich infizierten Stellen halten sich (wenn auch bekanntlich in geringer Zahl), während sie in den Reinokulationsstellen zugrunde gehen (Kochscher Versuch). In Analogie damit könnten wir die peripheren Beulen als gewissermaßen abortiv verlaufende auffassen. Dabei muß allerdings betont werden, daß auch Lewandowsky die Ursache für die Differenz zwischen Erst- und Superinfektionsstellen nicht feststellen konnte.

Allgemein-pathologisch von besonderem Interesse ist nun der Vergleich der Präparate 2 und 3. Es sind dies beides ausgesprengte lupoide Knötchen, das eine (Präp. 2) am 28. V. 1912, das zweite (Präp. 3) am

25. X. 1912, also 5 Monate später, ausgestaut. Klinisch war der spätere Verlauf der etwa 10 Knötchen, die den Hauptherd umgaben, ganz der gleiche, so daß man annehmen darf, daß sich auch das Knötchen, das das Präparat 2 ergab, ebenso wie das des Präparat 3 und die anderen entwickelt hätte. Während wir nun im Präparat 2 nur banales Granulationsgewebe sehen, ist Präparat 3 typisch tuberkuloid. Kyrle hat zuerst in seinem Referat „Über die tuberkuloiden Gewebsstrukturen der Haut“ darauf hingewiesen, daß ganz wie bei den anderen infektiösen Granulomen, der Lues, Tuberkulose und Lepra, so auch bei der Orientbeule „die tuberkuloide Gewebsstruktur im selben Verhältnis die banale Entzündung ablöste, als die Leishmanien im Gewebe weniger wurden“. Seine dortigen Ausführungen entheben mich der Notwendigkeit, darauf einzugehen, wie sich allmählich immer mehr die Erkenntnis Bahn brach, daß die tuberkuloide Struktur ganz allgemein als allergische Gewebsreaktion gegen alle bekannten Erreger oder deren Toxine aufzufassen ist. Da, wie auch aus meinen Beobachtungen hervorgeht, die Immunitäts- resp. Allergieverhältnisse eine wesentliche Rolle bei der Orientbeule spielen, und der Prozeß chronisch verläuft, wird man also auch für sie den Satz *Lewandowskys* bestätigt finden: „Wo Bakterien unter der Einwirkung von Antikörpern langsam zerfallen, wo Bakterieneiweiß durch ihre Tätigkeit abgebaut wird, da entstehen Tuberkel und tuberkuloide Strukturen.“ Der Vergleich der Präparate 2 und 3 ist ein weiterer Beweis für dieses biologische Gesetz, das erst damit, da die Klassifizierung der Spirochäten ja noch umstritten ist, auch für Protozoenerkrankungen der Haut Gültigkeit bekommen hat.

Ich komme jetzt zu den Tierversuchen. Seit es *Nicolle* und *Mancea* u gelang, Affen und Hunde mit *Leishmania tropica* zu infizieren, und Orientbeulen, klinisch und histologisch ganz analog denen der Menschen, hervorzurufen, sind sehr zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen — besonders von *Laveran* — gefolgt. Verlauf und Dauer der Erkrankung, Immunitätsverhältnisse wurden genau studiert, und alle möglichen Tiere auf ihre Empfänglichkeit für das Virus der Orientbeule geprüft. Hierbei erwies es sich, daß weder Hunde noch Affen durch Überstehen der Erkrankung gegen Reinfektionen immun werden. In fast allen angestellten Versuchen gelang es, nach Abheilen der ersten Beule die Tiere neu zu infizieren, doch fand man hierbei regelmäßig eine verkürzte Inkubationszeit, eine kürzere Dauer und eine geringere Entwicklung der Beulen. Weitere Reinfektionen ergaben immer abortivere Formen. Allgemeinerscheinungen wurden nie beobachtet. Es würde zu weit führen, die Impfversuche an anderen Tieren genauer zu beschreiben. Ich will nur wiedergeben, daß die Übertragung auf Katzen (?), Mäuse, Ratten, Siebenschläfer, Meerschweinchen und andere kleine Nagetiere teils mit Kulturen, teils mit Tumormasse gelang,

während sie bei Pferden, Eseln, Ziegen, Hammeln, Kaninchen, Eichhörnchen, Vögeln, Kaltblütern nicht glückte. Uns interessieren — mit Bezug auf unsere Tierversuche — die Impfungen an Meerschweinchen und Mäusen. Bei Meerschweinchen hatten Nicolle und Manceau (zit. nach Laveran) mit Injektionen von *Leishmania-tropica*-Kulturen in die Bauchhöhle bzw. in die Leber keinen Erfolg. Laveran gelang es zweimal (1914), mit zerriebenem Hodenmaterial einer mit Orientbeule infizierten Maus Haftung des Virus durch intratestikuläre Impfung bei 2 Meerschweinchen zu erzielen. Er beschreibt seinen Versuch folgendermaßen:

Ein Meerschweinchen wird am 5. und 7. XI. mit dem zerriebenen Hodenmaterial einer mit *Leishmania tropica* infizierten Maus intratestikular (rechts) geimpft. Am 30. XI. wird der geimpfte Hoden, der nicht alteriert erscheint, punktiert. Im Punktat reichlich Leishmanien. Vom 5. XII. ab beginnt der rechte Hoden zu atrophieren. Er ist kleiner und weicher als der linke. Am 25. XII. wird das Tier getötet. Es wiegt 520 g. Der linke Hoden wiegt 1,5 g, der rechte nur 0,65 g. Er ist erheblich atrophiert und von weicherer Konsistenz. Die Farbe ist normal, keine Injektion der Gefäße. Im Ausstrichpräparat des rechten Hodens werden einzelne Leishmanien gefunden, im linken Hoden, in der Milz, in der Leber, im Knochenmark keine.

Die ersten Impfungen an Mäusen gelangen Gonder (1913). Er beobachtete bei intravenöser und intraperitonealer Injektion von *Leishmania-tropica*-Kulturen, die in physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt waren, nach 4 monatiger Inkubation Auftreibung des Leibes, starke Leber- und Milzschwellung. Im Punktat beider waren massenhaft Leishmanien. Bei 4 Mäusen traten dann an Pfoten, Ohren und Schwanz ödematöse Schwellungen auf, die ebenfalls überaus reichlich Leishmanien enthielten und z. T. wenige Tage darauf in Nekrose übergingen. Diese wurde allmählich so erheblich, daß Schwanz, Ohren, einmal ein Vorderbein völlig zerstört wurden. Mit eutaner oder subcutaner Einverleibung von Kulturen konnte er keine Infektion erzielen, wohl aber — allerdings ohne Hauterscheinungen — mit intraperitonealer und intravenöser Impfung von Leber- und Milzemulsionen infizierter Mäuse. Nur einmal gelang es ihm, durch subcutane Impfung solcher Emulsionen eine Orientbeule am Hinterfuß einer Maus hervorzurufen. Auch Row und Sergent erzielten durch intravenöse bzw. intraperitoneale Injektion von Kulturen Allgemeininfektion bei Mäusen, doch traten Hautveränderungen nicht auf. Nur Pavoni sah bei einer seiner ebenso infizierten Mäuse an der Haut Erscheinungen, wie sie Gonder beschrieben hatte. Laveran hat dann in größerem Umfange (1914) Versuche bei Mäusen angestellt. Seine Ergebnisse sind sehr interessant. Er fand, daß bei intraperitonealer Impfung mit *Tropica*-Kulturen oder Beulenmaterial nach einer Inkubationszeit von etwa 14 Tagen bis mehreren Monaten die Hoden und deren Umgebung anschwellen und sich indu-

rierten. Die Haut darüber wurde oft nekrotisch, ebenso der Schwanz. Zugleich wiesen eine oder mehrere Pfoten starkes Ödem auf. In Punktionsausstrichen der Hoden oder des Ödems der Pfoten fanden sich reichlich Leishmanien. Oft folgte eine Allgemeininfektion der Tiere. Laveran ging dann dazu über, die Mäuse direkt in die Hoden zu impfen, und erzielte die gleichen Erscheinungen nach erheblich kürzerer Inkubationszeit. Der Verlauf war verschieden. Meist starben die Mäuse, aber auch Spontanheilungen kamen vor. Solche Tiere waren dann regelmäßig leicht wieder zu infizieren. Demnach gibt es eine Immunität bei Mäusen nicht. Bei subcutanen Inokulationen entwickelten sich bei seinen Versuchen Ödeme der Impfstellen, Anschwellungen der regionären Lymphdrüsen, Beulen oder kleine Abscesse.

Zu unseren Übertragungen auf Affen und Hunde ist nicht viel zu bemerken. Daß die Zeit bis zum Auftreten der Beulen nicht genau festgestellt wurde, lag an den Beschreibungen der bis dahin veröffentlichten Versuche, in denen als längste Inkubationszeit bei Hunden ca. 80 Tage, bei Affen ca. 100 Tage angegeben war. Jedenfalls ist sie bei unseren Impfungen (Hunde länger als 3 Monate, Affen länger als 6 Monate) abnorm lang.

Impfungen an Meerschweinchen waren bisher nur Laveran gelungen. Ich habe seinen Versuch oben ausführlich wiedergegeben. Er ist sehr merkwürdig. Während sonst ausnahmslos die *Leishmania tropica* in den von ihr infizierten Organen Gewebsneubildung in Form von reichlichem Granulationsgewebe hervorruft, die sich auch äußerlich, wenigstens anfangs, durch Schwellung usw. manifestiert, ist es hier, anscheinend ohne vorhergehende Hypertrophie, zu einer Atrophie des geimpften Hodens auf etwa ein Drittel seines Volumens gekommen. Erklären wird man sich diesen Verlauf kaum können, wenngleich man auch in meinen Versuchen den Eindruck hat, daß das Meerschweinchen nicht gerade einen sehr geeigneten Nährboden für Leishmanien darstellt. Bei M. 100 war der Tunor so klein, daß eine Hervorwölbung der Haut nicht zu bemerken war. Daß das beim Abpräparieren der Haut entdeckte Knötchen noch das eingebrachte Impfmateriel war, ist wohl nicht anzunehmen, da zwischen der Inokulation und dem Tode des Tieres eine Zeit von 4 Wochen lag, die wohl zur Resorption genügt hätte. Mit mehr Berechtigung darf man supponieren, daß sich das Ganze noch im Stadium der Inkubation befand. Hierfür spricht der Verlauf bei M. 20, bei dem erst nach 8 Wochen ein Knötchen auftrat.

Daß die weiße Maus ein ausgezeichnetes Versuchstier für Hautleishmaniosen ist, ist jetzt, nach den Arbeiten Laverans, evident. Als ich die Mäuse damals inokulierte, lag nur die eine gelungene Übertragung Gonders vor (1913), nachdem noch 1912 Delanoe eine natürliche Immunität der weißen Mäuse gegen *Leishmania tropica*

angenommen hatte. Es erübrigt sich, mehr zu diesem Versuche zu sagen. Die beigegebene Photographie zeigt die entstandene Beule recht gut. Leider unterbrach der Krieg weitere Übertragungsversuche sowie auch die Beobachtung der noch geimpften Tiere.

Zusammenfassung.

1. Bei einer in die Schweiz eingeschleppten Orientbeule, bei der auch die Lippenschleimhaut befallen war, trat fast 1 Jahr nach makroskopischer Heilung ein Rezidiv in loco morbi auf.

2. Außer Verimpfungen auf Hunde und Affen, die nach auffallend langer Inkubation angingen, gelangen Übertragungen auf Meerschweinchen und eine Maus.

3. Histologisch konnte ein weiterer Beweis für die Richtigkeit der modernen Anschauung über die Entstehung der tuberkuloiden Struktur erbracht werden.

Nachtrag. Nach Fertigstellung dieser Arbeit bekam ich durch gütige Vermittlung von Herrn Geheimrat Jadassohn Kenntnis von einer Arbeit von Kyrle und Reenstjerna, die demnächst im Archiv für Dermatologie erscheinen wird. Die Verfasser weisen darin in sehr interessanten Versuchen an Affen das völlig gesetzmäßige Auftreten tuberkuloider Struktur bei Orientbeulen nach, worauf Kyrle schon in seinem oben erwähnten Referat hingewiesen hatte.

Literatur.

Ein sehr ausführliches Literaturverzeichnis (über 300 Literaturangaben) findet sich bei Laveran „Leishmanioses“, Paris. Masson 1917. Ferner bei Martin Mayer im „Kolle-Wassermann“, Bd. 7, und bei Plehn in Menses Handbuch der Tropenkrankheiten, Bd. 2.

Außerdem: Arndt, Krankenvorstellung. Berliner Dermatol. Gesellsch. Sitzung vom 13. I. 1920. — Goldberg, Experimentelles über die Jerichobeule. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk. **78**. — Heller, Krankenvorstellung. Berliner Dermatol. Gesellsch. Sitzung vom 13. III. 1917. — Jadassohn, Syphilidologische Beiträge. Dieses Archiv, Neisser-Festschrift. — Ders., 3. Internationaler Dermatologen-Kongreß. London 1896. — Kyrle, Über die tuberkuloiden Gewebstrukturen der Haut. Dieses Archiv **125**, H. 4. — Ders., Über Aleppobeule. Wien. klin. Wochenschr. Januar 1918. — Lewandowsky, Tuberkuloseimmunität und Tuberkulide. Dieses Archiv **123**, S. 1. — Saeves, Experimentelle Beiträge zur Dermatomykosenlehre. Dieses Archiv 1915, H. 2. — Pulvermacher, Über einen Fall von Orientbeule. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 16. — v. Schrötter, Notiz zur Geschichte unserer Kenntnis der Orientbeule. Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 38.

Läßt sich in der Rückenmarksflüssigkeit eine für Lues spezifische Eiweißreaktion nachweisen?

Von

Priv.-Doz. Dr. V. Kafka.

(Aus dem serologischen Laboratorium der Staatskrankenanstalt und psychiatrischen Universitätsklinik Friedrichsberg in Hamburg.)

I.

Die Forschung der letzten Jahre hat sich intensiv mit dem Problem der durch die Syphilis gesetzten Veränderungen des Blutserums beschäftigt. Nachdem die Ergebnisse der WaR. bewiesen hatten, daß solche tatsächlich vorhanden und durch eine biologische Versuchsanordnung nachweisbar sind, war man bemüht, insbesondere mit Hilfe chemischer, biochemischer und kolloidchemischer Methodik die Eigenart des Syphilitikerserums klarzustellen, wobei man meist von der WaR. ausging und neue Resultate wieder zur Erklärung der WaR. heranzog. Bei der Bearbeitung dieses Gebietes wurden eine Reihe praktisch wertvoller neuer Serumreaktionen gefunden; ich erwähne hier nur die Gerinnungsreaktion von Hirschfeld und Klinger, dann die Flockungsreaktionen von Sachs und Georgi, sowie Meinicke. Die Erkenntnis freilich der allen diesen Reaktionen zugrunde liegenden, für die Lues charakteristischen Phänomene zog trotz Auffindung einer großen Reihe wertvoller Einzelheiten nicht den entsprechenden Gewinn. Nachdem die Untersuchungen über quantitative Veränderungen der Serumeiweißkörper, zumal der verschiedenen Globuline, bei der Lues zu einem eindeutigen Ergebnis nicht geführt hatten, schien es auf Grund der Arbeiten von H. Sachs, U. Friedemann, Bruck, Hirschfeld und Klinger, Meinicke u. a. am wahrscheinlichsten, eine physikalische Zustandsänderung der Serumglobuline als für Syphilis charakteristisch anzusehen und diese zugleich als Ursache der WaR., sowie der anderen praktisch brauchbaren Seroreaktionen bei Lues anzunehmen. Von Interesse ist von diesem Standpunkte aus eine neue Arbeit von Gloor und Klinger, die gefunden haben, daß syphilitische Sera auch dann noch ausgesprochen positiv reagieren, wenn sie ihrer Globuline beraubt sind. Dieses Faktum scheint zumindest geeignet, die Veränderungen des Syphilitikerbluts nicht nur bei den Globulinen zu suchen.

Benutzt man, wie es die meisten Autoren getan haben, die WaR. als Ausgangspunkt für solche Untersuchungen, so muß es wundernehmen, daß bisher die Rückenmarksflüssigkeit fast gar nicht nach dieser Richtung bearbeitet worden ist. Können doch bei einer anscheinend gleich starken WaR. in Blut und Liquor, z. B. in einem Fall von Paralyse, große quantitative und qualitative Verschiedenheiten der Globuline der beiden Flüssigkeiten vorhanden sein. Wir haben nun, um diese Lücke einigermaßen auszufüllen, eine größere Reihe von Versuchen unternommen. Bevor diese mitgeteilt werden, sei kurz zusammengestellt, wie weit wir bisher für Lues spezifische Liquorreaktionen kennen.

Von der Phase I wurde bekanntlich anfänglich angenommen, daß sie nur bei Lues des Zentralnervensystems positiv sei, nicht aber bei Lues — ohne syphilitische Erkrankung des Z. N. S. und nicht bei nichtsyphilitischen organischen Erkrankungen des Z. N. S. Es stellte sich aber bald heraus, daß hier nur graduelle Unterschiede vorliegen, daß also die Phase I auch bei nichtsyphilitischen organischen Erkrankungen des Z. N. S. positiv sein kann und die Forschung der letzten Jahre hat uns gelehrt, daß auch die Lues ohne klinische Erscheinungen von seiten des Z. N. S. mit einer positiven Phase I einhergehen kann.

Ein Gleiches gilt cum grano salis für die durch die Reaktion nach Pand y und die Buttersäureprobe nach Noguchi gefällten Eiweißkörper.

Gegen alle 3 Reaktionen könnte man nun einwenden, daß, da sie ja im wesentlichen die Fällung aller Globuline bewirken, das Vorkommen eines eventuell für Lues spezifischen Globulins verschleiert wird. In Konsequenz dieses Gedankens hat Kafka analog ähnlichen, mit dem Blutserum angestellten Untersuchungen die verschiedenen Globuline durch fraktionierte Ammoniumsulfataussalzung zu trennen versucht. Dabei ergab sich, daß die nichtsyphilitischen organischen Erkrankungen meist nur eine positive Phase I ergaben, die syphilitischen aber noch bei der 40 proz. Konzentration positive Befunde zeigen, wobei wieder die Paralyse und selten die Tabes auch bei der 33 proz. Konzentration meist noch reagierten, frische Gehirnlues mit schweren entzündlichen Liquorveränderungen zeigte sogar oft noch eine positive Reaktion bei der 28 proz. Konzentration. Wenn nun diese Reaktionen die diagnostische Bedeutung der Phase I erweitern halfen, so konnte doch keiner von ihnen Spezifität für Lues des Z. N. S. — nicht einmal klinische — zugebilligt werden, da alle Reaktionen, von der 28 proz. angefangen, bei der infektiösen nicht syphilitischen Meningitis mit negativer WaR. im Liquor positiv sein können.

Eine neuere von Weichbrodt eingeführte Reaktion, die Sublimatreaktion, schien eine größere Spezifität für Lues des Z. N. S. zu haben. Fand Weichbrodt sie doch in 3 Fällen von infektiöser Meningitis negativ, bei stark positiver Phase I. Freilich gibt Weichbrodt in der gleichen Arbeit an, daß auch bei organischen Gehirnerkrankungen ohne Lues eine positive Sublimatreaktion vorhanden sein kann, daß aber die Trübungen der Rückenmarksflüssigkeiten der durch Lues bedingten Erkrankungen des Z. N. S. einen bläulichen Schimmer aufweisen. Marx konnte in einer Arbeit aus meinem Laboratorium diese Färbung nicht bestätigen; es zeigte sich zwar, daß sich das Reaktionsgebiet der Sublimatreaktion mit jenem der Phase I nicht völlig deckt, daß aber eine Spezifität für Lues dieser neuen Reaktion nicht eignet.

Auch für die Braun-Huslersche Reaktion kann eine Luesspezifität nicht ausgesprochen werden, da sie bei akuten, nichtsyphilitischen Meningitiden ein

deutlich positives Ergebnis liefert. Das gleiche gilt für die verschiedenen Methoden zur Bestimmung des Gesamteiweißes; wir können daher zusammenfassen, daß die bisherigen chemischen Liquorreaktionen in ihrem qualitativen Ausfall für Lues nicht spezifisch sind, daß nur das quantitative Resultat uns für die verschiedenen Luesformen charakteristische Ergebnisse liefern kann.

Einen wesentlichen Fortschritt schienen hier die Kolloidreaktionen zu bedeuten, die ja für die verschiedenen Formen der Lues des Zentralnervensystems charakteristische Kolloidveränderungskurven bieten. Wir können aber heute nur sagen, daß die verschiedenen Kurvenformen (Paralysen-, Lues cerebri- Kurve, Lueszacke) uns für die Luesdiagnose sehr verwendbar Anhaltspunkte liefern, daß aber auch hier eine Luesspezifität bisher nicht nachzuweisen ist, was schon aus der Verschiedenheit der Kurvenformen in den verschiedenen Luesstadien hervorgeht, sowie dem Vorkommen ähnlicher Kurventypen bei nicht syphilitischen organischen Erkrankungen des Z. N. S.

II.

Unsere eigenen Versuche mußten sich auf die Untersuchungen stützen, die nach dieser Richtung hin mit dem Blutserum vorgenommen worden waren. Dabei muß eine Schwierigkeit der Bearbeitung vorausgeschickt werden. Während sich die Blutsera Syphilitischer und Nichtsyphilitischer leicht vergleichen lassen, da ihr Aufbau an Eiweißkörpern speziell Globulinen sehr ähnlich ist, wissen wir, daß der normale Liquor Globuline nur in Spuren enthält. Es war daher zur Beantwortung einiger Fragestellungen nötig, daß die Ergebnisse des pathologischen Liquors mit Globulinvermehrung und positiver WaR. mit jenen des pathologischen und normalen Serums einerseits, andererseits mit jenen eines pathologischen Liquors mit Globulinvermehrung und negativer WaR. (Fälle, die nicht zu häufig sind, wenn wir von der akuten infektiösen nichtsyphilitischen Meningitis absehen) zu vergleichen und vom normalen Liquor im Prinzip abzusehen.

Vor allem interessierte uns die Frage, wie weit die von U. Friedemann für das Blutserum gefundenen Ergebnisse für die Rückenmarksflüssigkeit Gültigkeit haben. Dieser Autor hatte nämlich festgestellt, daß auch die Globuline normaler Sera die WaR. geben, daß diese aber nicht in Erscheinung tritt, weil die Albumine eine hemmende Wirkung ausüben. Im Syphilitikerserum findet nun diese antagonistische Wirkung der Albumine nicht statt, so daß die WaR. zutage tritt. Die Ursache ist in einer Veränderung der Globuline des Syphilitikerserums zu suchen.

In der Technik der Versuche haben wir uns eng jener von U. Friedemann angeschlossen; sie mußte aber an vielen Punkten verändert werden, da die Globuline wassermannpositiver Rückenmarksflüssigkeiten ja in viel geringerer Menge vorhanden sind, als die der Sera und auch qualitativ sich mit jenen nicht decken.

Unsere Versuche, über die a. a. O. ausführlich zu berichten sein wird, haben nun ergeben, daß sich die Globuline wassermann-

positiver Rückenmarksflüssigkeiten ebenso verhalten, wie jene der aktiven Sera, d. h. sie geben eine stark positive WaR. ohne Selbsthemmung. Die Globuline wassermannnegativer Rückenmarksflüssigkeiten zeigten meist negative, selten schwach positive WaR.; es zeigte sich hier ein geringer Unterschied gegenüber der Wirkung der Globuline wassermannnegativer aktiver Sera, der vielleicht in der geringen Menge der normalen Liquorglobuline begründet ist. Bezüglich der isolierten Albumine fand sich folgendes Verhältnis:

Tabelle I.

Albumine des

WaR.-positiven Liquors	WaR.-negativen Liquors	WaR.-positiven aktiven Serums	WaR.-negativen aktiven Serums
negativ oder Hem- mung mit leichter Selbsthemmung	starke Selbsthemmung	Selbsthemmung	negativ.

Von Wichtigkeit sind nun die Kombinationsversuche, wie sie auch U. Friedemann ausgeführt hat. Ihre Ergebnisse sind am übersichtlichsten in einer Tabelle (II) dargestellt.

Tabelle II.

Kombinationsversuche.

Kombination	Ergebnis
Glob. pos. akt. Se. + Alb. pos. akt. Se.	pos. WaR.
Glob. pos. akt. Se. + Alb. neg. akt. Se.	pos. WaR.
Glob. neg. akt. Se. + Alb. pos. akt. Se.	neg. WaR.
Glob. neg. akt. Se. + Alb. neg. akt. Se.	neg. WaR.
Glob. pos. Liq. + Alb. pos. Liq.	Additionswirkung oder Hem- mung mit Abschwächung.
Glob. pos. Liq. + Alb. neg. Liq.	Additionswirkung
Glob. pos. Liq. + Alb. neg. akt. Se.	Abschwächung der WaR.
Glob. pos. Liq. + Alb. pos. akt. Se.	ebenso

Wir sehen also hier, trotzdem die WaR. des negativen Serums und Liquors ausgeweitet gleich erschien, doch deutliche Unterschiede in den Kombinationsversuchen, die darauf hindeuten, daß die Versuche von U. Friedemann eine Verallgemeinerung nicht vertragen und daß die Ergebnisse dieser Versuche zwar sehr interessant, für die Beurteilung der WaR. aber nicht ausschlaggebend sein können, daß vor allem die Globuline in Blut und Liquor sich trotz anscheinend gleich positiver WaR. der Gesamtflüssigkeit isoliert verschieden verhalten. Hierin unterstützen uns die Ergebnisse von Gloor und Klinger, die gefunden haben, daß die syphilitischen Sera auch nach Entfernung der Globuline (durch

$n/_{300}$ HCl) positiv reagieren, ein Phänomen, daß die Autoren im globulin-freien Serum Affinitäten annehmen, die dadurch zustande kommen, „daß bei den durch die Spirochäten bedingten pathologischen Zellveränderungen gewisse Abbauprodukte auftreten“¹⁾.

Wir können hier auf diese interessanten und recht komplizierten Verhältnisse nicht weiter eingehen, sondern müssen zu Versuchen übergehen, die sich mit der Frage des biologischen Nachweises obiger Abbauprodukte befassen. Bekanntlich haben Much und Emden auf Grund ihrer Versuche angenommen, daß die WaR. durch im Blute vorhandene Eiweißabbauprodukte hervorgerufen wird. Versuche von M. Fraenkel, der Sera gegen destilliertes Wasser dialysierte, und positive WaR. im Dialysat bei 1,0 erhielt und der diese Ergebnisse zur Stütze der Muchschen Anschauungen verwertete, konnte ich darauf zurückzuführen, daß die erhaltenen positiven Reaktionen des Dialysats nur Folge seiner Salzarmut sind, da das besalzene Dialysat negativ nach Wassermann reagiert. Auch die Veränderungen des Hülseninhalts in bezug auf Komplementbindung sind darauf zurückzuführen, da besalzenes dialysiertes Serum ebenso reagiert, wie das negative.

Da derartige Versuche mit dem Liquor noch nicht vorgenommen, sei einer von den vielen, die von uns ausgeführt worden sind, hier gebracht.

Tabelle III.

WaR. des dialysierten Liquors und der Dialysate.

Flüssigkeit	WaR.					
	mit Extrakt			ohne Extrakt		
	0,2	0,5	1,0	0,2	0,5	1,0
1. Liquor B.	+++	+++	+++			0
2. Liquor Sch.	0	0	0			0
3. Liquor B. 3 ccm gegen 15 ccm dest. Wasser, 16 St. dial. unbesalzen	+++	+++	+++			0
4. Liquor Sch. ebenso behandelt, unbesalzen	0	0	++			0
5. Dialysat von 3 unbesalzen . . .	0	0	0			0
6. Dialysat von 4 unbesalzen . . .	0	0	0			0
7. Dialysat von 3 besalzen . . .	0	0	0			0
8. Dialysat von 4 besalzen . . .	0	0	0			0
9. 3 besalzen	+++	++	++			0
10. 4 besalzen	0	0	0			0

Hierzu ist zu bemerken, daß die unbesalzenen Dialysate bei 2,0 meist positive WaR. geben, entsprechend der WaR. einer 0,3 bis 0,4proz. NaCl-Lösung. Die positive WaR. des dialysierten negativen Liquors in unbesalzenem Zustand ist auf die Salzarmut und die dadurch

¹⁾ Zu der Arbeit von Gloor und Klinger ist freilich zu bemerken, daß durch $n/_{300}$ HCl nur ein Teil der Globuline gefällt wird.

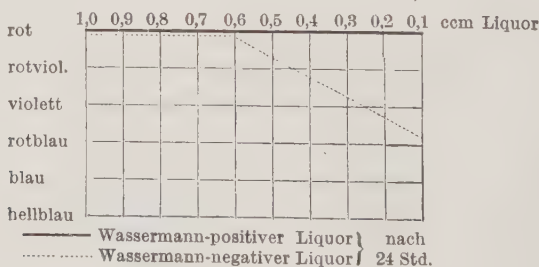
hervorgerufenen Veränderungen zurückzuführen, da der besalzene dialysierte Liquor wieder negativ reagiert.

Es lassen sich also auch aus dem Liquor nicht durch Dialyse Abbauprodukte gewinnen, die eine positive WaR. zu geben imstande sind.

Auch der chemische Nachweis von Eiweißabbauprodukten hat bisher keine für die Syphilis des Z.N.S. charakteristischen Ergebnisse gehabt. Die Ninhydrinreaktion des unbeeinflussten Liquors (Nobel) zeigt bei der akuten Meningitis die stärksten und bietet auch keine qualitativ verwertbaren Farbennuancen; die Ninhydrinreaktion des dialysierten Liquors (Kafka) hat ebenfalls nach dieser Richtung hin zu befriedigenden Ergebnissen nicht geführt.

Wenden wir uns noch der Kolloidchemie zu, so haben wir, von dem Gedanken ausgehend, daß die sog. Kolloidreaktionen vor allem mit dem Indicator der Kolloidveränderung durch entgegengesetzte geladene Kolloide arbeiten und daß bei der gewöhnlichen Versuchsanordnung mit fallender Liquormenge der Salzgehalt steigt, die erhaltenen Kurven also rein empirische sind, versucht, reine Kolloidschutzkurven zu erhalten. Wir gingen dabei einem früheren Gedanken von C. Lange entsprechend so vor, daß wir absteigende Liquormengen mit destilliertem Wasser auf dasselbe Volumen verdünnten, dann die gleichen Mengen hochkonzentrierter Kochsalzlösungen (z. B. 10—15proz.) hinzusetzten, hierauf die kolloidale Lösung (z. B. 5 ccm einer Goldsol- oder 1 ccm einer Mastixversuchslösung) eintrugen. Das Ergebnis eines solchen Versuches (Einzelheiten folgen a. a. O.) ergibt die folgende Kurve:

Tabelle IV (Goldschutzkurven).



Es zeigt also der negative Liquor einen deutlich geringeren Goldschutz als der positive. Interessant ist, daß auch bei 1,0 ccm Liquor keine Veränderung des Kolloids eintritt. Eine solche ist bei Verwendung von Mastixlösungen nach mehreren Stunden zu beobachten, so daß man hier, wenn man Schutzkurve erhalten will, nach kurzer Zeit ablesen muß. Solche Kurven scheinen, wenn die Technik des Versuches

genau ausgeführt wird, uns noch viel Wichtiges für Liquordiagnostik vor allem quoad luum zu versprechen.

Schließlich haben wir Versuche gemacht, die physikalisch-chemischen Verhältnisse der Liquorglobuline zu prüfen; so wurde doch den Serumglobulinen der Syphilitiker eine leichtere Fällbarkeit zugesprochen. Wir bedienten uns dabei der Milchsäuremethode Brucks. Glücklicherweise stand uns neben wassermann-positiven und -negativen Rückenmarksflüssigkeiten eine solche einer Lues cerebri zur Verfügung, die bei negativer WaR. einen starken Globulingehalt hatte (Liquor II). Wir gingen also so vor, daß wir zu der gleichen Liquormenge 4 ccm destilliertes Wasser und 1 : 1000 aufsteigende Milchsäuremengen hinzusetzten.

Tabelle V.
Milchsäureversuche.

Liquor ccm	Aq. dest. ccm	Milch säure 1:1000 ccm	Ergebnis nach 10 Minuten		
			Liquor I WaR. ++ Ph. I +++	Liquor II WaR. 0 Ph. I ++	Liquor III WaR. 0 Ph. I Opal.
0,2	4	0,05	Opal.	Opal.	0
0,2	4	0,1	Opal.	Opal.	0
0,2	4	0,2	Opal.	Opal.	0
0,2	4	0,3	starke Opal.	starke Opal.	0
0,2	4	0,4	deutl. Opal.	deutl. Opal.	0
0,2	4	0,5	Spur Opal.	Spur Opal.	0
0,2	4	0,6	0	Spur Opal.	0
0,2	4	0,7	0	0	0
0,2	4	0,8	0	0	0
0,2	4	0,9	0	0	0
0,2	4	1,0	0	0	0

Liquor I und II zeigen keine Unterschiede in der Fällbarkeit, bei beiden ist das Maximum am gleichen Punkte erreicht. Wir sind dann mit der Milchsäuremenge noch tiefer herabgegangen bis auf 0,01 ccm. Hier ergaben sich interessante Ergebnisse, insofern als der Eintritt der Milchsäurefällung einen gewissen Parallelismus mit der Stärke der WaR. zeigte. So beobachteten wir bei einem Liquor, bei dem die WaR. bei 0,2 +++ war, den Eintritt der Milchsäurefällung bei 0,04, bei einem anderen, der eine positive WaR. erst bei 0,5 aufwies, den Eintritt der Milchsäurefällung bei 0,2. Freilich macht es den Eindruck, als ob auch dieser Teil der Milchsäurefällungskurve von der Quantität der Globuline abhinge. Immerhin scheinen derartige Versuche, die bei 0,01 Milchsäure 1 : 1000 anfangen, für die Beurteilung der physikalischen Beschaffenheit der Liquorglobuline nicht unwichtig zu sein. Von großem Interesse war auch, daß sich das Optimum der Milchsäurefällung bei den Rückenmarksflüssig-

keiten bei Lues des Z.N.S. stets bei 0,3 ccm Milchsäure fand. Ob sich hierin etwas für Lues Spezifisches erblicken läßt, müssen weitere Untersuchungen lehren.

III.

Es könnte nach den eben geschilderten Versuchen, die heterogenen Arbeitsgebieten entstammen, den Eindruck machen, als wären wir von der im Titel gegebenen Fragestellung abgewichen. In Wirklichkeit ist es aber nicht der Fall, denn bei den verschiedenen Ansichten und Ergebnissen, die über die Eiweißverhältnisse des Syphilitikerblutes bestehen, mußten wir, um die vorhandene Lücke, i. e. die Anwendung auf den Liquor, wenigstens teilweise auszufüllen, die verschiedenen Forschungsgebiete berücksichtigen. Dabei hat sich ergeben, daß bisher nur die WaR. und vielleicht die Flockungsreaktionen von Sachs-Georgi und Meinicke im Liquor für Lues spezifisch sind. Eine für Lues spezifische Eiweißreaktion im Liquor kannten wir bisher nicht. Aus unseren Versuchen geht hervor, daß wir einer solchen vielleicht durch Versuche, die den physikalischen Chemismus betreffen (Milchsäureversuche nach Bruck) oder durch kolloidchemische Methoden (Kolloidschutzkurven!) am nächsten kommen werden, wenn das überhaupt möglich ist. Aber wir sehen einerseits, daß es absolut noch nicht feststeht, daß der WaR. bei Lues nur eine Veränderung irgendwelcher Eiweißkörper zugrunde liegen muß, wenn wir auch freilich noch keinen strikten Beweis dafür haben, daß Eiweißabbauprodukte die WaR. primär hervorrufen. Unsere Versuche hatten ja bezüglich beider Ansichten negative Ergebnisse. Andererseits ist es eine Frage, ob wir überhaupt im Liquor einen für Lues spezifischen Eiweißkörper oder eine derartige Eiweißreaktion werden nachweisen können, selbst wenn jener oder diese im Blute vorhanden sind. Zwar stammt im normalen Zustande das Eiweiß der Rückenmarksflüssigkeiten zum größten Teil aus dem Blute; dieser Übergang kann wohl im krankhaften Zustande vermehrt sein, das Eiweiß entstammt aber größtenteils den erkrankten Mengen selbst. Auf diesem Gebiete läßt sich aber nichts voraussagen und es ist nur zu hoffen, daß sich auf den von uns beschrittenen Wegen doch noch eine für Lues spezifische Reaktion und im Anschluß daran ein für Syphilis spezifischer Eiweißkörper im Liquor wird nachweisen lassen. Die Praxis würde davon Nutzen ziehen, speziell für jene nicht seltenen Fälle von Syphilis des Zentralnervensystems, bei dem die WaR. im Liquor (evtl. auch im Blute) negativ ist, vor allem aber auch die Theorie, indem dank Aufdeckung der syphilitischen Veränderungen der Körpersäfte viele schwebende Fragen der Syphilis ihre Beantwortung finden würden.

(Aus der Universitäts-Hautklinik für Hautkrankheiten in Berlin [Direktor: Professor Dr. G. Arndt].)

Über gutartige lymphocytaire Neubildungen der Scrotalhaut des Kindes.

Von

Dr. med. **Marie Kaufmann-Wolf**,

Assistentin.

Mit 3 Textabbildungen.

Im Laufe eines Vierteljahres (März und Mai 1918) kamen in der Universitätspoliklinik für Hautkrankheiten in Berlin zwei Knaben zur Beobachtung, die multiple kleine Tumoren des Scrotums aufwiesen, bei denen eine klinische Diagnose nicht gestellt werden konnte.

Die schließliche Klärung der Sachlage brachte im Verein mit der histologischen Untersuchung, die allein zunächst keine endgültige Entscheidung ermöglicht hatte, das Ergebnis der Beobachtung des klinischen Verlaufes der Affektion.

Wenn nun trotz Fehlens jeder Kenntnis über die Ätiologie dieser Bildungen zur Publikation geschritten wird, so geschieht es hauptsächlich, um die Aufmerksamkeit auf diese vielleicht gar nicht sehr seltenen, im großen und ganzen aber doch recht unscheinbaren Tumoren zu lenken und zur weiteren Beobachtung anzuregen. Andererseits dürfte es auch gegebenenfalls von nicht zu unterschätzendem Vorteil sein, wenn gestützt auf unsere Erfahrungen dem Patienten von vornherein eine günstige Prognose in Aussicht gestellt werden kann. Es ist ja leicht zu verstehen, daß eine derartige Affektion eine große Beunruhigung der Angehörigen der kleinen Patienten verursacht.

Fall I. Der 4jährige Junge H. B., Sohn eines Chauffeurs, wurde am 5. III. 1918 von der Universitäts-Poliklinik für kranke Kinder mit der Anfrage überwiesen, ob die Tumoren des Scrotums als Fibrome aufzufassen seien.

Die Familienanamnese bietet nichts Bemerkenswertes. Die Eltern und der einzige Bruder sollen gesund sein. Speziell ließen sich keinerlei Anhaltspunkte für eine tuberkulöse oder syphilitische Belastung eines Familienmitgliedes erbringen.

Die persönliche Anamnese des Knaben ist hinsichtlich früherer Erkrankungen ebenfalls belanglos. Hauterkrankungen sind angeblich nie wahrgenommen worden. Die Entstehung der kleinen Geschwülste beiderseits der Raphe des Scrotums wurde von der Mutter seit einem Vierteljahr beobachtet.

Status praesens: Kleines grazil gebautes, intelligentes Kind in mäßig gutem Ernährungszustande. Die von den Pädiatern vorgenommene Untersuchung

der innern Organe, die auf unsern Wunsch später noch einmal auf das gründlichste und sorgfältigste (Röntgendurchleuchtung) wiederholt wurde und auch die mehrmals ausgeführte cytologische Untersuchung des Blutes ließ keinerlei Abweichungen von der Norm erkennen.

Drüsenanschwellungen, von einigen palpablen Cervicaldrüsen abgesehen, die ja bei Kindern niedriger Stände so gut wie regelmäßig vorhanden zu sein pflegen, waren nicht nachweisbar. Besonders fehlte auch jegliche Schwellung der regionären Inguinaldrüsen. Die Serumreaktion nach Wassermann und die v. Pirquetsche Cutanreaktion fielen beide negativ aus.

Befund am Scrotum: Beiderseits der Raphe fanden sich am Hodensack mehrere zerstreut stehende, während der klinischen Beobachtung an Zahl zunehmende erbsen- bis klein kirschgroße Erhabenheiten von gelblichbräunlicher Farbe, scharfer Begrenzung, flachkugeligter Form, derber Konsistenz, bedeckt von leicht gespannter Haut. Diese Tumoren waren gegen die tieferen Hautschichten frei verschieblich, sie saßen in der Cutis propria, waren weder spontan noch auf Druck schmerzhaft. Bei Glasdruck zeigte sich ein homogen glasiges, gelblichbräunliches scharf begrenztes Infiltrat.

Im Laufe von 3 Monaten erfolgte ohne lokale Behandlung unter Darreichung von Solutio Fowleri vollständige Rückbildung.

Fall II. Am 27. III. 1918 kam der 10jährige Junge F. R., da die Mutter den Verdacht einer kongenital luetischen Erkrankung hegte, zwecks Vornahme einer Blutuntersuchung zur Poliklinik. Hier wurden bei dem sehr kräftigen, keine luetischen Symptome aufweisenden Knaben als zufälliger Nebebefund kleine Tumoren des Scrotums entdeckt, die weitgehende Ähnlichkeit mit den bereits geschilderten des Falles I darboten (Abb. 1).

Aus der Anamnese ist bemerkenswert, daß der Junge vor einigen Wochen eine Scabies durchgemacht hat. Status praesens: Die innern Organe weisen nach Angabe der Internisten (röntgenologische Untersuchung) keinen pathologischen Befund auf.

Befund am Scrotum: In der Raphe des Scrotums und beiderseits derselben befinden sich dicht stehende stecknadelkopf- bis erbsengroße indolente, cutane Erhabenheiten von gelblichbräunlicher Farbe, flachkugeligter Gestalt, scharfer Begrenzung, derber Konsistenz, bedeckt mit leicht gespannter, sonst normaler Haut. Die regionären Drüsen sind nicht geschwollen. Wassermannsche Serumreaktion und v. Pirquetsche Cutanreaktion negativ.

Blutbefund:	Hb.	100%	(Sahli)
	E.	5 090 000	
	L.	6 300	
	Poly.	71%	
	Eos.	3%	
	Lymph.	19%	
	Gr. Mono.	5%	
	Mastzellen	2%	

Bei der Nachuntersuchung am 29. X. 1918 (der Junge war inzwischen einige Monate auf dem Lande gewesen) waren die Knötchen spurlos spontan ohne externe oder interne Behandlung geheilt.

Klinisches Bild: Es handelt sich also in beiden Fällen um gesunde Knaben im Alter von 4 bzw. 10 Jahren. Bei dem ersten Kinde ergaben sich keinerlei Anhaltspunkte für eine tuberkulöse oder syphilitische Belastung des Patienten selbst oder irgendeines seiner Ange-

hörigen. Bei dem 2. Jungen hegte die Mutter aus ganz unbestimmten Gründen den Verdacht einer kongenital luetischen Infektion, der aber weder durch die klinische noch durch die serologische Untersuchung eine Bestätigung fand. Besonders erwähnenswert erscheint, daß der 10jährige F. R. bevor er in unsere Behandlung trat an Scabies gelitten haben soll.

Im Falle I hatte die Mutter seit einem Vierteljahr das allmähliche Entstehen der Knötchen beobachtet, im Falle II war ihre Existenz der Aufmerksamkeit von Mutter und Sohn entgangen.

Die eingehenden von pädiatrischer bzw. internistischer Seite vorgenommenen Untersuchungen deckten keinen pathologischen Befund der inneren Organe auf.

Speziell ist zu betonen, daß der Blutstatus bei beiden Knaben bei wiederholter Untersuchung keine Abweichung von der Norm erkennen ließ und die Reaktionen nach Wassermann und v. Pirquet negativ ausfielen, ferner das Fehlen regionärer oder allgemeiner Drüenschwellungen. In beiden Fällen beschränkte sich ganz übereinstimmend der Sitz der Tumoren ausschließlich auf das Scrotum. Desgleichen waren in beiden Fällen identisch die gelblichbräunliche Farbe, scharfe Begrenzung, flach-kugelige Form, derbe Konsistenz, glatte, leicht gespannte Oberfläche, freie Verschieblichkeit gegenüber den tieferen Gewebsschichten, Fehlen von Schmerzhaftigkeit. Eine Differenz bestand hinsichtlich der Größe. Bei H. B. (Fall I) erreichten sie diejenige einer kleinen Kirsche, während die bei F. R. (Fall II) Erbsengröße nicht überschritten, ferner standen sie im ersten Fall mehr zerstreut, im zweiten Falle dichter gedrängt.

Bei beiden Knaben trat im Laufe einiger Monate, einmal unter Darreichung von Solutio Fowleri, das andere Mal ohne jegliche Therapie vollständige Restitutio ad integrum ein.

Bei beiden Knaben trat im Laufe einiger Monate, einmal unter Darreichung von Solutio Fowleri, das andere Mal ohne jegliche Therapie vollständige Restitutio ad integrum ein.

Klinische Differentialdiagnose: Trotzdem besonders im ersten Falle nichts für eine syphilitische Infektion sprach, mußte zunächst doch eine luetische Erkrankung in Erwägung gezogen werden. Be-



Abb. 1. Photographie des Scrotums vom Falle II, die die in der Raphe und seitlich von ihr stehenden kleinen Tumoren zur Ansicht bringt. (Natürliche Größe.)

sonders das mit Hilfe des Glasdrucks sichtbar gemachte Infiltrat bot weitgehende Ähnlichkeit mit einem entsprechenden Bilde einer luetischen Papel. Bei luetischen Produkten der sekundären Periode wäre indessen das lange unveränderte Bestehenbleiben (keine Erosion, kein Nässen), das ausschließliche Beschränktbleiben auf das Scrotum sowie das Fehlen jeglicher regionären Drüsenschwellung sehr auffallend gewesen. Immerhin war Syphilis wensschon nicht sehr wahrscheinlich, doch nicht mit absoluter Sicherheit klinisch auszuschließen.

Eine einwandfreie Identifizierung mit irgendeinem der sonst am Scrotum zu beobachtenden Tumoren, war auch nicht möglich. Ganz abgesehen davon, daß überhaupt Tumoren des Hodensackes, die nicht mit Hoden, Nebenhoden, Samenstrang sowie deren Häuten in Verbindung stehen, abgesehen von Myomen, relativ selten und in der Literatur nur überaus spärlich beschrieben sind. Diese Spärlichkeit nimmt natürlich noch wesentlich zu, wenn man sich auf die pädiatrische Literatur allein beschränkt. Sie bringt es auch mit sich, daß die eigene Erfahrung nur gering sein kann.

Gegen kongenitale Cysten (Dermoide und Epidermoide) sprachen die Lokalisation, weil diese nur in der Raphe aufzutreten pflegen, ferner die Farbe, Konsistenz, die fehlende Transparenz, vor allem die Tatsache, daß es sich um solide Tumoren handelte.

Atherome (Cystes sébacés) haben ebenfalls eine andere Konsistenz, geben bei Glasdruck ein differentes Bild, neigen zur Verkalkung oder Verkreidung und weisen häufig einen zentralen schwarzen Punkt (Follikelöffnung) auf.

Myome, speziell die nicht allzu seltenen von der Tunica dartos ausgehenden Leiomyome sind in der Regel spontan oder auf Druck schmerzhaft.

Xanthome unterscheiden sich allein schon durch ihre gelbe Farbe.

Fibrome und Sarkome ließen sich klinisch am wenigsten leicht ausschließen.

Zwecks histologischer Untersuchung wurden im ganzen drei Excisionen unter Lokalanästhesie vorgenommen. Die Heilung erfolgte stets per primam. Bei dem Kinde H. B. (Fall I) wurde zuerst eine erbsengroße, später eine klein kirschgroße Efflorescenz entfernt. Bei F. R. (Fall II) wurde ein über erbsengroßer Herd gewählt.

Fixierung in absolutem Alkohol, Härtung in steigendem Alkohol, Einbettung in Paraffin. Färbung nach den üblichen Methoden zur Darstellung der Kerne und des Bindegewebes, ferner Färbungen nach Unna-Pappenheim (Methylgrünpyronin) zum Nachweis der Plasmazellen sowie nach Ziehl-Neelsen zur Untersuchung auf Tuberkelbacillen.

In sämtlichen Schnitten (im ganzen gelangten etwa 60 Schnitt zur Untersuchung) fanden sich völlig übereinstimmende Veränderungen, die einzig und allein hinsichtlich ihrer Ausdehnung Unterschiede aufwiesen. Es kann daher unbedenk-

lich, um Wiederholungen zu vermeiden, auf eine gesonderte Beschreibung und Besprechung der in jedem einzelnen Falle erhobenen Befunde verzichtet und eine einheitliche Darstellung des histologischen Baues des kirschgroßen Tumors (Ex-cision II, Fall I) gegeben werden.

Bei makroskopischer Betrachtung sieht man einen von einigen Ausbuchtungen abgesehen im großen und ganzen runden Schnitt, dessen Durchmesser genau 1 cm beträgt. Die runde Form ist hauptsächlich auf Zusammenziehung der Abtragungsfläche zurückzuführen. Der größte Teil des Schnittes, etwa $\frac{3}{4}$ desselben, erscheint bei Hämatoxylin-Eosinfärbung intensiv blau. Diese blau tingierten Partien nehmen die Cutis propria fast vollständig ein, reichen bis nahe an das Epithel und lassen eine Zusammensetzung aus 4 runden bzw. ovalen Herden erkennen. Der Durchmesser des größten dieser Herde beträgt fast $\frac{1}{2}$ cm. Bei genauem Zusehen läßt sich aber schon makroskopisch feststellen, daß alle diese Herde sich ihrerseits wiederum aus kleineren zusammensetzen.

Bei Lupen bzw. schwach mikroskopischer Betrachtung erkennt man, daß das Epithel keine starken Veränderungen aufweist, stellenweise tritt eine sekundär durch die Cutiseinlagerungen mechanisch verursachte Abplattung der Reteleisten hervor. Die Breite und Schichtung des Epithels entspricht der Norm. Die Basalzellschicht erscheint wie üblich bei der Haut des Scrotums intensiv pigmentiert. Die Ausbildung der interpapillären Retezapfen variiert. Stellenweise sind sie über den zu besprechenden herdförmigen Infiltraten der Cutis in ihrer Zahl und Länge infolge der Spannung der Haut, wie bereits erwähnt, vermindert bzw. vollständig verstrichen.

Der Papillarkörper ist über den Cutisinfiltraten nirgends in normaler Ausbildung erhalten, aber auch nirgends völlig verdrängt. Stets trennt eine, wenn auch nur schmale bindegewebige Zone das Epithel von den knotenförmigen Herden. Innerhalb des erhaltenen Papillarkörpers sind die elastischen Fasern in ihrer Zahl und Stärke nicht beeinflußt, wohl aber erscheinen sie stellenweise zusammengedrängt und da, wo die Retezapfen verstrichen sind, in horizontaler Verlaufsrichtung. Erweiterte Blut- und Lymphgefäße, Teile von Anhangsgebilden und Nerven sind vielfach nachweisbar. Allenthalben ist der Papillarkörper von zahlreichen kleinen Rundzellen durchsetzt, die einen allmählichen Übergang zu den Cutisinfiltraten vermitteln.

Die normale Struktur der Cutis propria ist geschwunden (Abb. 2). An ihrer Stelle befinden sich die bereits erwähnten knotenförmigen Infiltrate, die zwar von einer Verdichtung des Bindegewebes, bindegewebigen Septen umgeben sind, aber doch nicht deutlich und scharf abgekapselt erscheinen. Sie erreichen, wie bei der Besprechung des Papillarkörpers gezeigt wurde, nirgends das Epithel; nach unten dringen sie in das Unterhautbindegewebe, die Tunica dartos ein. Der Eindruck einer scharfen Abgrenzung wird trotz der bindegewebigen Umscheidungen deshalb nicht hervorgerufen, weil die gleichen Rundzellen, die das lymphoide Gewebe der knotenförmigen Infiltrate bilden, massenhaft diffus das übrige Gewebe durchsetzen. In der nächsten Umgebung der Herde, in dem internodulären Bindegewebe ist diese diffuse Infiltration am dichtesten.

Die umschriebenen, ausschließlich aus kleinen Zellen gebildeten Einlagerungen lassen eine deutliche Differenz zwischen Peripherie und Zentrum erkennen. Das ganze Bild erinnert an Lymphdrüsenfollikel mit deutlichem Keimzentrum.

Bei van-Gieson-Färbung läßt sich ein deutlich ausgebildetes Reticulum besonders in den kleineren Herden nachweisen. Innerhalb der Herde sind Reste des ursprünglichen Cutisgewebes Talg- und Schweißdrüsen sowie Teile von Haaren vorhanden. Ferner sieht man kleine längs- und quergetroffene Gefäße, dagegen sind die elastischen Fasern bis auf geringe Reste zugrunde gegangen. Solche Faserreste sind

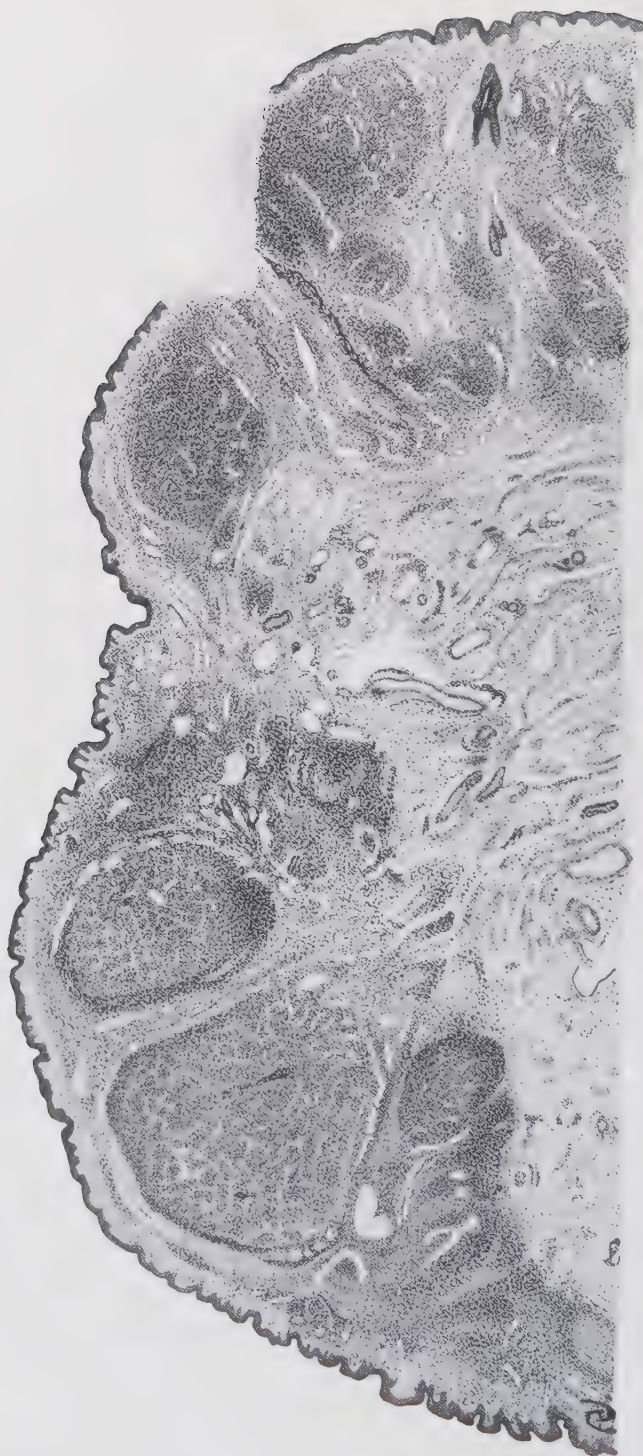


Abb. 2. Übersichtsbild eines Teiles des kirschgroßen Tumors von Fall I. Das Bild zeigt die umscheldeten in der Cutis gelegenen herdförmigen follikelartigen Gebilde und die in ihrer Umgebung sich befindenden Infiltrate. (Vergrößerung 17/1 gezeichnet Vierling.)

im Zentrum bei weitem spärlicher als an den Randpartien. Mastzellen durchsetzen in großer Zahl die Umgebung der Infiltrate und das Unterhautbindegewebe. Plasmazellen sind vereinzelt vorhanden.

Das Unterhautbindegewebe erweist sich im großen und ganzen nicht beträchtlich verändert. Es ist dem Organ entsprechend reichlich mit platten Muskelzellenbündeln und mit regellos zerstreuten Rund- und Mastzellen durchsetzt. Um einzelne Gefäße sind die Infiltratzellen etwas dichter angehäuft.

Bei starker Vergrößerung lassen sich die gemachten Angaben bezüglich des Epithels, Papillenkörpers, Unterhautbindegewebes und speziell der elastischen Fasern- und Mastzellen nur bestätigen, ohne weiterer Ergänzung zu bedürfen.

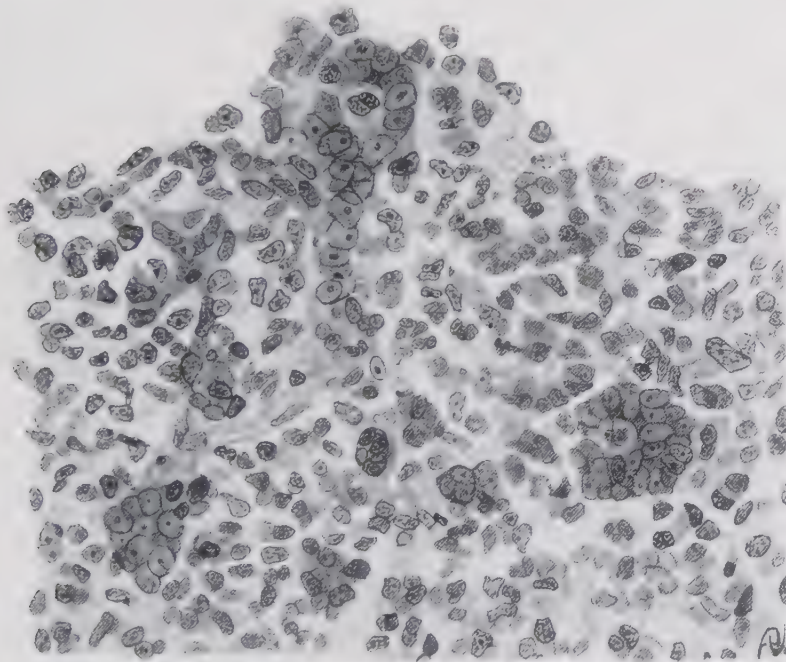


Abb. 3. Vergrößerung 660 I, gezeichnet Vierling. Das Bild zeigt mehrere Riesenzellen.

Plasmazellen konnten ganz vereinzelt nachgewiesen werden. Mitosen sind im allgemeinen spärlich vorhanden, stellenweise freilich etwas reichlicher.

Die die umschriebenen Gewebsneubildungen im wesentlichen darstellenden Zellen, speziell die an der Peripherie gelegenen, und die allenthalben in wechselnder Dichte zerstreuten Infiltratzellen erweisen sich als völlig identisch. Es sind mehr oder weniger regelmäßig rundliche kleine Zellen von ungefähr gleicher Größe, mit chromatinreichem Kern, mit äußerst schmalen Protoplasmasaum, die nach ihrem morphologischen und tinktorellen Verhalten sich als Lymphocyten erweisen. Die im Zentrum gelegenen Zellen sind etwas größer und besitzen einen lighter Kern, und sind wohl als Jugendformen aufzufassen (Lymphoblasten).

Bei flüchtiger Betrachtung bieten die Herde trotz der Differenz der zentralen und peripherwärts gelegenen Zellen doch ein äußerst einförmiges, monotones Bild, ein großes Einerlei von Lymphocyten. Bei genauer Durchmusterung stößt man aber doch — besonders in Präparaten des 2. Falles waren diese Befunde

relativ zahlreich — auf riesenzellartige Zellkomplexe (Abb. 3). Diese lymphocytären Riesenzellen haben im großen und ganzen rundliche Form; sie bestehen aus 12 und mehr kleinen, die Größe der Lymphocyten um ein Geringes überragende Zellen mit lichtem Kern und schmalem Protoplasmasaum; sie gleichen mehr den Lymphoblasten.

Die innerhalb der lymphocytären Neubildung vorhandenen Gefäße waren durchgängig von kleinem Kaliber. Nachzutragen wäre noch nur ein etwas auffälliger, durch viele Schnitte verabfolgbarer Befund an einem größeren Gefäßstamm des Unterhautbindegewebes. Hier beschränkte sich die relativ starke Gefäßinfiltration auf die Adventitia und Intima. Da dieser Befund aber nur ausnahmsweise an einem einzigen Gefäß erhoben werden konnte, dürfte ihm keine generelle Bedeutung zuzusprechen sein. Der Nachweis von Tuberkelbacillen gelang nicht.

Histologische Diagnose und Differentialdiagnose: Als wesentliches Ergebnis der histologischen Untersuchung ergibt sich die Tatsache, daß die knotenförmigen Tumoren aus „Rundzellen“ bestehende, herdförmige Gewebsneubildungen darstellen. Dieselben liegen in der Cutis, lassen eine deutliche Differenz zwischen Peripherie und Zentrum (keimzentrumartig) erkennen. Die ursprünglichen Cutisbestandteile, besonders auch die elastischen Fasern, sind bis auf geringe Residuen zugrunde gegangen. Zwischen den Lymphocyten befinden sich (speziell in den Schnitten des 2. Falles) riesenzellenartige Zellkomplexe. Ein Reticulum ist besonders in den kleinen Herden deutlich nachweisbar. Tuberkelbacillen werden nicht gefunden.

Das Bindegewebe, das die Neubildungen umgibt und auch das ganze übrige Gewebe, ist diffus lymphocytär infiltriert. Dieses Infiltrat weist in nächster Nähe der eigentlichen lymphocytären Neubildung die größte Dichte auf. Dadurch wird der Eindruck scharf abgeschlossener Herde verwischt.

Eine besondere Beziehung der Infiltrate zu den Gefäßen ist nicht vorhanden. An einem größeren Gefäß fiel das Freibleiben der Media auf, während die Adventitia und Intima infiltriert waren.

Die histologische Untersuchung gestattet also ohne weiteres, einige auf Grund des klinischen Bildes in Betracht gezogene Affektionen (Lues, Myome und Fibrome) auszuschließen.

Gegen die Annahme eines kleinzelligen Rundzellensarkoms sprach abgesehen von dem gutartigen klinischen Verlaufe (keine regionäre Drüzenschwellung!) im histologischen Bilde vor allem die Tatsache, daß die Neubildung ein normales lymphatisches Gewebe nachahmte, sich keine atypischen Zellformen und nur sehr wenige Mitosen nachweisen ließen; dagegen mußte in Erwägung gezogen werden, ob es sich um eine lymphatische Leukämie oder Pseudoleukämie oder besser Lymphadenose (Schridde) der Haut handelte. Das klinische Bild, soweit die Hautveränderung allein in Frage kommt, sowie der histologische Befund sind mit dieser Annahme sehr wohl vereinbar, dagegen

spricht das klinische Bild im ganzen (normaler Blutbefund, fehlen allgemeiner Drüenschwellung und Milzschwellung).

Nun ist ja bekannt, daß sich Hautinfiltrate, die klinisch und histologisch den bei lymphatischer Leukämie und lymphatischer Pseudo-leukämie beobachteten vollkommen analog sind, auch bei völlig normalem Blutbefund, und ohne daß andere klinische Erscheinungen auf eine Systemerkrankung des lymphatisch-hämatopoetischen Apparates hinweisen, vorkommen können (aleukämische Lymphadenose der Haut). Das Fehlen analoger Infiltratbildungen innerer Organe kann in diesen Fällen klinisch natürlich nie mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Man hat derartige ausschließlich auf die Haut beschränkte lymphocytäre Neubildungen ohne Allgemein- bzw. Bluterkrankung vielfach auch als Lymphome bezeichnet, doch wird dieser Ausdruck in der pathologischen Anatomie im allgemeinen für Lymphdrüsen-geschwülste verschiedenen Ursprungs verwendet und ist deshalb als Bezeichnung für die Hautveränderung nicht sehr glücklich. Diese am besten, wie gesagt, als aleukämische umschriebene Lymphadenose der Haut zu bezeichnenden Neubildungen sind selbst bei starker Entwicklung als relativ gutartige, durch die Behandlung (Arsen, Röntgenstrahlen) sehr gut zu beeinflussende Prozesse zu betrachten. Ob man berechtigt ist, die von mir beobachtete Form von Hauterkrankung mit der aleukämischen Adenose der Haut in Beziehung zu bringen, kann erst entschieden werden, wenn ein umfangreicheres Material vorliegt. Die geringe Ausdehnung des Prozesses allein wäre natürlich kein Grund, eine prinzipielle Scheidung klinisch und histologisch in hohem Grade übereinstimmender Prozesse vorzunehmen.

Die eigenartige Lokalisation in unseren Fällen ist vielleicht dadurch bedingt, daß gerade bei jugendlichen Individuen lymphatisches Keimgewebe stärker entwickelt ist. Die Vorliebe der lymphatischen Neubildungen der Haut im engeren Sinne (lymphatische Leukämie) für bestimmte Körperregionen [Gesicht, Umgebung der Brusthaut, Scrotalhaut¹⁾] beruht wohl auf einer normalerweise sehr verschiedenen Entwicklung von lymphatischem Keimgewebe.

Die Frage nach der kausalen Genese dieser lymphocytären Neubildungen ist zur Zeit noch unbeantwortbar, aber auch hinsichtlich der formalen Genese bestehen Meinungsverschiedenheiten. Seit der ersten Beobachtung ähnlicher Gebilde (Lymphome, Lymphadenome im Bereich der Augen) durch Arnold und Becker steht die Frage zur Diskussion, ob es sich hier um Hyperplasie oder Heteroplasie handelt, ob also als Ausgangspunkt und Mutterboden ein präformiertes lymphatisches Gewebe in Frage kommt oder nicht. Wir wissen, daß, abgesehen von dem in umschriebener Form (Lymphknoten, Milz,

¹⁾ Cf. Arndt, Dermatol. Zeitschr. 1911, Ergänzungsband.

Gaumen- und Rachenmandel, Balgdrüsen des Zungengrundes, Solitär-follikel des Digestionstraktus) vorkommenden lymphatischen Gewebe in weiter, wahrscheinlich individuell verschiedener Verbreitung im Organismus weiterhin ein diffus auftretendes lymphatisches Gewebe vorkommt. Diese unscharf begrenzten und nicht konstanten Bildungen sind zum Beispiel beobachtet im Anschluß an die Gefäße in der Umgebung der Bronchien (Arnold), in der Leber (Arnold und Ribbert), der Haut (Ribbert), der Sublingualis (Heidenhain), der Parotis (Neisse, Thaysen). Besonders Ribbert hat sich große Verdienste erworben um die Erforschung der wenig hervortretenden Bezirke lymphatischer Substanz vornehmlich in der Umgebung der Gefäße, die oft nur durch etwas retikuläres, mit vereinzelt Lymphocyten versehenes Gewebe angedeutet sein sollen. Seiner Ansicht nach sind die Gruppen der Lymphocyten, die in späteren Stadien entzündlicher Prozesse in die Erscheinung treten, kleine lymphatische Herdchen, die in rudimentärer Form schon in der Norm an bestimmten Stellen vorhanden sind, unter dem Eindruck des entzündlichen Prozesses bald mehr, bald weniger anschwellen, sei es nun, daß die in ihnen enthaltenen Zellen, wie es wohl hauptsächlich der Fall ist, sich vermehren, sei es, daß sie von anderen lymphatischen Apparaten her auf dem Lymphwege herbeiwandern.

Auf Grund dieser Beobachtungen und Erwägungen geht nun die allgemeine Ansicht mehr und mehr dahin, anzunehmen, daß in diesen Bildungen keine Heteroplasie, sondern eine Hyperplasie bereits vorhandener kleinster Lymphknötchen zu erblicken sei. Die hier vorliegenden Beobachtungen und überhaupt die lymphatischen Neubildungen der Haut ohne Blutveränderung können als Beweis für die Richtigkeit der Ribbertschen Annahme eines präexistierenden lymphatischen Keimgewebes der Haut dienen.

Was die klinische Seite unserer Fälle anbelangt, so habe ich in der Literatur kein Analogon finden können. Was die histologische Seite betrifft, so unterscheiden sich unsere Fälle von vielen anderen Fällen lymphocytärer Infiltration der Haut durch das Vorhandensein keimzentrenähnlicher Gebilde. Keimzentrenartige Bildungen werden erwähnt von Jadassohn in einem 1906 auf dem 9. Kongreß der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft in Bern als pseudoleukämische? Erkrankung der Haut vorgestellten Fall. Es handelte sich um symmetrische Flecken, Knötchen und größere Knoten im Gesicht einer 33 jährigen Patientin. Burckhardt fand in einer tumorartig verdickten Hautstelle des Oberarms bei einer 60jährigen Frau eine Anhäufung von Lymph-follikeln mit Keimzentren. Er erwähnt das Vorkommen solcher Bildungen in der Umgebung eines Gummas, eines Fibroms und maligner Tumoren.

Da es sich meiner Ansicht nach bei den hier mitgeteilten Fällen

um eine bisher einzelnstehende, jedenfalls in der Literatur nicht niedergelegte Beobachtung handelt, die in klinischer und histologischer Beziehung Interesse verdient, sei sie als kleiner, sehr bescheidener Beitrag der Festschrift zu Ehren des Meisters der deutschen Dermatologie einverleibt.

Literatur.

Arnoldt, J., Über normale lymphatische Knötchen in der Leber. Virchows Archiv **82**, 394. 1880. — Arnoldt, J. und Becker, O., Doppelseitiges symmetrisch gelbes Lymphadenom der Orbita. Arch. f. Ophthalmol. **18**, 56. 1872. — Arndt, G., Zur Kenntnis der leukämischen und aleukämischen Lymphadenose usw. Dermatol. Zeitschr. Ergänzungsband S. 1. 1911. — Barlini, L., La clinica oculista **5**, 285. 1907. — Burckhardt, J. L., Zur Frage der Follikel u. Keimzentrenbildung in der Haut. Frankf. Zeitsch. f. Pathol. **6**, 352. 1911. — Cosmettatos, G. F., Lymphom der Bindehaut. Augenheilk. Arch. f. **67**, 391. 1910. — Le Couñu, E. R., Lymphoma, a benigne Tumor representing a lymph-gland in structur. Journ. of experim. med. **4**, 1899 (Sept.—Nov.). — Hochheim, W., Ein Beitrag zur Kenntnis der symmetrischen Lid- und Orbitaltumoren. Arch. f. Ophthalmol. **51**, 347. 1900. — Jadassohn, J., Pseudoleukämische (?) Erkrankung der Haut. Verhandl. d. Deutschen Dermatol. Gesellsch. 9. Kongreß in Berlin, 1906, S. 339. — Körber, Bericht über ein Papillom der Conjunctiva sclerae und ein Lymphom der Plica semilunaris. Zeitschr. f. Augenheilk. **10**, 146. — Meller, J., Die lymphomatösen Geschwulstbildungen in der Orbita und im Auge. Arch. f. Ophthalmol. **62**, 130. 1906. — Paltauf, Mraceks, Handbuch der Geschlechtskrankheiten, Schlußband, S. 625. — Ribbert, H., Allgem. Pathologie. — Ribbert, H., Über Lymphome der Lunge. Virchows Archiv **452**, 102. — Ribbert, H., Beiträge zur Entzündung. Virchows Archiv **391**, 150. — Rückel, Über das Lymphom resp. Lymphadenom der Lider und Orbita. Vossius' Samml. zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Augenheilkunde **6**. 1905. — Teulières. Le lymphome de la conjunctive, Soc. française d'Ophthalmologie. Mai 1910. — Varatges, L., Thèse de Lyon 1903. Contribution à l'étude du lymphadénome de l'orbite. —

(Aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilidologie [Vorstand:
Hofrat Prof. Dr. G. Riehl].)

Über die „Melanose (Riehl)“

Von

Dozent Dr. Wilhelm Kerl,

Assistent der Klinik.

Mit 3 Textabbildungen.

Die von Riehl beschriebene Melanoseform ist während der Kriegszeit zum erstenmal in einer Reihe von Fällen zur Beobachtung gelangt. Im Verlauf des gesamten letzten Jahres von Juli 1918 bis Juli 1919 ist nur ein neuer Fall an unsere Klinik gekommen. Auch andererseits ist im letzten Jahr keine Beobachtung, die mit Riehls Beschreibung vollkommen übereinstimmen würde, gemacht worden, so daß es angezeigt erscheint, jetzt über diese Krankheitsform einen zusammenhängenden Überblick zu geben, der die diagnostischen Schwierigkeiten besonders berücksichtigt.

Im Juni des Jahres 1917 wurde von Riehl in der Gesellschaft der Ärzte eine Reihe von Fällen demonstriert, die ein eigenartiges Krankheitsbild boten. Das hervorstechendste Symptom war in einer intensiven Braunfärbung des Gesichtes gelegen, die sich ohne entzündliche Erscheinungen allmählich entwickelte. Riehl konnte die verschiedensten mit reichlicher Pigmentbildung einhergehenden Prozesse, wie Pigmentierung nach Sonnenbestrahlung, nach Einwirkung von Radium- und Röntgenstrahlen, die Verfärbungen bei Morbus Addison, und einige andere mit Pigmentierung einhergehende Erkrankungen ausschließen und bezeichnete die Affektion als zwischen Arsenmelanose und Pellagra stehend. Die oft weitgehende Ähnlichkeit mit den beiden letztgenannten Erkrankungen konnte die Abtrennung der neuen Melanose wohl nicht erschweren, da Arsen therapeutisch nicht verwendet wurde und jegliches Symptom einer Allgemeinschädigung im Sinne der Pellagra fehlte. Die Ursache der entstellenden Erkrankungen konnte nicht erhoben werden, jedoch war äußere Einwirkung von schädigenden Substanzen auszuschließen. Das Fehlen von vorausgehender Entzündung, sowie die markanten klinischen Symptome des entwickelten Krankheitsbildes, des weiteren der histologische Befund nötigten Riehl, das Leiden als eine neue, bisher unbekannte Erkrankung aufzufassen. Auch der Umstand, daß die Ursache der Affektion vollkommen unklar und sicher nicht in den gewöhnlich Pigmentbildung auslösenden Prozessen zu suchen ist, soll, solange die Ätiologie nicht voll geklärt ist, besonders vermerkt werden. Es sind sonach die häufig beschriebenen, stärkeren Pigmentierungen, die sich nach Einwirkung bestimmter Noxen entwickelten, nicht mit der Melanose Riehl in Zusammenhang zu bringen.

Veränderungen der Haut dieser Art sind seit langem bekannt. Durch Paraffin und Teer bedingt, sind sie zuerst von Volkmann, später von Tillmann genauer beobachtet und beschrieben worden. Das klinische Bild war nach den Berichten dieser Autoren polymorph, neben Hyperkeratose in diffuser Ausbreitung mit Pigmentvermehrung fanden sich circumskripte Prozesse, die zum Teil an den Follikel gebunden waren, also dem Bilde der Acne mehr oder minder entsprachen. In ähnlicher Weise wurden auch später, wie Bettmann angibt, verschiedene Krankheitsbilder infolge Einwirkung von Chlor beschrieben und als Chloracne bezeichnet.

Es ist leicht verständlich, daß infolge der durch den Krieg gegebenen Schwierigkeiten die Öle und Teerprodukte weniger genau der Raffinierung unterworfen und somit Präparate in den Handel gebracht wurden, die in hohem Grade irritierend auf die menschliche Haut einwirken konnten. Die Art der Einverleibung kann, wie aus den dieser Zeit entstammenden Beobachtungen ersichtlich, verschieden sein und es kommt, wie Herxheimer und Nathan zeigen konnten, neben äußerer Applikation auch die Inhalation in Betracht; in ihrem Fall trat nach Einatmen von Carboneöldämpfen eine intensive Pigmentierung auf; diese sollte nach Annahme der Autoren weniger durch chemische Irritation, als vielmehr durch Sensibilisierung der Haut gegenüber den ultravioletten Strahlen des Lichtes bedingt sein. Ähnlich dem Carboneol sollte nach Meirowsky auch bei Goudron, einem teerhaltigen Mittel, das zur Austrocknung von Wohnungen Verwendung findet, Schädigung der Haut durch Einatmen von Teerdämpfen zustande kommen. Das Resultat der Einwirkung war eine mulattenartige Verfärbung des Gesichtes, der ganz kurz andauernde, entzündliche Vorstadien vorangingen.

Zu einer Aussprache über arzneiliche und gewerbliche Dermatosen, bedingt durch Kriegersatzmittel, kam es auf der Dermatologentagung in Bonn im September 1917. Hoffmann, der die Frage eingehend erörtert, unterscheidet im großen 3 Arten von derartigen Dermatosen. Zur ersten Gruppe zählt er die Fälle mit vorherrschender Hyperkeratose, wie sie ausführlich von Oppenheim beschrieben wurden.

In einer zweiten Reihe führt er die Fälle mit knötchenförmigen Bildungen der Haut an, bei denen ein Teil klinisch das Bild der Acne corneae zeigt, ein anderer der Pityriasis rubra pilaris äußerst ähnlich ist. In einer Gruppe vereinigt er Fälle, bei denen die Pigmentierung klinisch als wesentlichste Veränderung hervortritt.

Der schon von Tillmann und Volkmann festgelegte Symptomenkomplex erfuhr durch diese Aufstellung keine wesentliche Erweiterung. Die Gruppenbildung basiert vor allem auf dem Prävalieren der einzelnen Teilerscheinungen wie sie später auch von Ehrmann geschildert wurden. Ehrmann nennt als wesentliche Symptome die Pigmentierung, die Komedonenbildung, sowie die Hyperkeratose. Die Erfahrungen, die während der Kriegszeit gesammelt wurden, konnten den schon bekannten Symptomen kein neues Moment beifügen. Die Differenzen in der Gruppierung beziehen sich nur auf die verschiedene Wertigkeit der einzelnen vorherrschenden Symptome; im großen und ganzen ist die von den einzelnen Autoren vorgeschlagene Gruppenbildung unter einen einheitlichen Gesichtspunkt zusammenzufassen. Die dieses Kapitel berührenden Arbeiten werden die Richtigkeit des vorstehenden Satzes leicht bezeugen. Pulvermacher unterscheidet z. B. Hyperkeratose in Form von großen Knötchen, Oppenheim nur kleinknötige, zum Teil perifollikuläre, zum Teil parafollikuläre Hyperkeratose mit mehr oder minder starker Pigmentierung. Fast fehlende Hyperkeratose bei starker Pigmentierung charakterisiert die von Pulvermacher aufgestellte 3. Form der Erkrankung. Differentialdiagnostisch kommen gegenüber der 1. Gruppe die Tuberkulide, gegenüber der 2. Gruppe die Pityriasis rubra pilaris (Hoffmann)

in Betracht. Der Arbeit Pulvermachers liegt die Beobachtung eines Falles zugrunde, bei dem die Einwirkung von äußeren Noxen sehr wahrscheinlich ist, da es sich um einen Artilleriewerkstättenarbeiter handelt. Solche durch von außen einwirkende Noxen hervorgerufene Krankheitsbilder wurden wiederholt beschrieben, u. a. von Friedeberg, dessen Beobachtungen sich zum größten Teil auf Maschinenarbeiter beziehen, die mit Schmieröl hantierten. Neues brachte vielleicht nur die Arbeit Friboes insofern, als auch experimentelle Versuche angestellt wurden. Es gelang ihm, durch Tumenolsalben Hautreizungen hervorzurufen und selbe durch Applikation von Salben, die die ultravioletten Strahlen abhalten, wie z. B. durch Zeozon und ähnliche, zu verhindern. Wie bei Tumenol, so wurde auch bei Liquor lithanthracis acet. Sack ein ähnlicher Befund erhoben.

Aufgerollt wurde die ganze Frage der Schädigungen durch Kriegersatzmittel, sowie der bisweilen beobachteten starken Pigmentierungen auf der außerordentlichen Kriegstagung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft Ende März 1918. Ein eingehendes Referat erstattete Blaschko, er wies in diesem darauf hin, daß in den letzten beiden Jahren eine Reihe von Fällen beobachtet wurde, bei denen eine eigentümliche Verfärbung des Gesichtes das wesentlichste Krankheitssymptom war. Die Erkrankung wurde von Riehl zuerst beschrieben und als Melanose bezeichnet. Blaschko würdigt eingehend die verschiedenen Momente, die ursächlich in Frage kommen könnten und unterzieht insbesondere die Annahme, daß die Lichteinwirkung als wesentlicher Faktor in Betracht komme, einer genauen Kritik. In der Diskussion, die sich an die einleitenden Bemerkungen anschloß, äußerten Galewsky, Riehl, Hoffmann, Scholz, Odermann, Arning, Rosental ihre Meinung über die Melanose. In dieser Aussprache zeigte sich, daß viele Beobachtungen von Krankheitsbildern, die in wesentlichen Zügen von der Melanose abweichen, als solche aufgefaßt wurden. Riehl erhebt gegen diese Konfundierung differenter Erkrankungen Einsprache und schlägt vor, erst nach Sammlung von größerem Material über die Melanose wieder zu diskutieren.

Auch in den Arbeiten, die nach der Kriegstagung erschienen sind, wird die Melanose nicht entsprechend von den Dermatitis durch Kriegersatzmittel abgetrennt. So führt Galewsky 4 Formen von Schädigung der Haut durch Kriegersatzmittel an, und zwar sollte die 1. Gruppe die acneiformen Schmieröl-dermatitiden umfassen, bei welcher als Ausdruck geringer Reizung nur zahlreiche Comedonenbildung sich entwickelt. In die 2. Gruppe zählt er die verrucösen Hautentzündungen, wie sie Oppenheim beschreibt. In die 3. Gruppe reiht er die Fälle mit intensiver Pigmentierung nach Schmierölverwendung ein. Als 4. Gruppe stellt er jene Erkrankungen mit reichlicher Pigmentierung zusammen, bei welchen die Ursache der Veränderung nicht nachweisbar ist. Die Melanose Riehl erscheint in dieser Gruppierung in innigen Zusammenhang gebracht mit schon seit langer Zeit bekannten Affektionen. In dieser Unterabteilung ist der Begriff der Melanose so wenig scharf präzisiert, daß Galewsky selbst die Veränderungen in Form von starker Pigmentierung, die nach Verwendung von kosmetischen Mitteln auftraten, also sicher auf äußere und bekannte Noxe hin sich entwickelten, der Melanose Riehl beizählt.

Vollständig im Rahmen der Schmieröl-dermatitiden verschwindet die Melanose Riehl in den Ausführungen Bettmanns. Bettmann erkennt einige der Gruppen Galewskys an, so die acneiformen Veränderungen, die er differentialdiagnostisch von den Tuberkuliden abtrennt, sowie die verrucösen Formen, die er dem Lupus erythematosus ähnlich bezeichnet. Auch die 3. Gruppe mit reichlicher Pigmentierung läßt er gelten, faßt jedoch als 4. Gruppe die folliculäre Hyperkeratose, die klinisch der Pityriasis rubra pilaris gleicht, auf. Da Bettmann auch bei

den Fällen von Pigmentierung, bei welchen eine Berührung mit irgendwelchen Kriegersatzmitteln nicht nachweisbar war, trotzdem die Ursache in der Einwirkung von Schmieröl, Teer usw. sieht, so fällt die Melanose Riehl unter die Krankheitsbilder der Gruppe 3.

Aus dieser und ähnlichen Arbeiten ist ersichtlich, daß die Auffassung der Melanose in der Zeit nach der Kriegstagung nicht nur keine Klärung gefunden, sondern im Gegenteil noch mehr verworren wurde.

Konnte Blaschko in seinem Schlußwort nicht behaupten, daß die Ätiologie durch die Aussprache geklärt worden wäre, so fixiert er doch den Umstand, daß 2 Arten von Melanose, und zwar eine durch innere und eine durch äußere Ursachen bedingte, anzuerkennen seien.

Die klinischen Unterscheidungsmerkmale zwischen den beiden Arten näher zu präzisieren wäre vor allem die Aufgabe, die durch Beobachtung von einschlägigen Fällen zu erfüllen wäre. Solange die Abtrennung der Melanose Riehl von ähnlichen Krankheitsbildern nicht präzise gegeben ist, erscheint es uns nicht förderlich, unklare und kombinierte Dermatosen in den Kreis der Betrachtung zu ziehen. Hierher gehören die Fälle von Ledermann und Hoffmann; ersterer möchte die klinischen Erscheinungen damit erklären, daß neben dem neuen klinischen Symptomenkomplex gleichzeitig Lichen ruber planus bestand; letzterer Autor faßt, wie Blaschko einen auf der Kriegstagung gezeigten Fall, das Krankheitsbild im Beginn als Lichen ruber planus auf. Pirilae beschreibt ebenfalls einen Lichen ruber planus mit auffallend starker Pigmentierung. Für die Richtigkeit der Diagnose spricht vor allem anderen auch das Mitergriffensein der Schleimhaut, das bei Melanosefällen bisher nicht beobachtet wurde.

So interessant diese Beobachtungen auch an und für sich sind, so können sie für präzise Fassung eines neuen Krankheitsbildes nicht verwendet werden.

Das Material, das bisher über die Melanose veröffentlicht wurde, erscheint auf den ersten Blick ziemlich reich, es schrumpft jedoch die Zahl bedeutend zusammen, wenn man die einzelnen Fälle einer kritischen Beurteilung unterzieht. Die Konfundierung der Melanose Riehl mit ähnlichen, jedoch in vieler Hinsicht differenten Erkrankungen schafft große Schwierigkeit, das vorliegende Material entsprechend zu sichten. Wenn wir nun die Beobachtungen ausschalten wollen, bei denen die Ursache der Veränderung in der Einwirkung äußerer Noxen zu suchen ist, so bleiben nur wenige Fälle, die noch eingehender berücksichtigt werden können; von den 27 Beobachtungen Galewskys, denen sich später noch weitere 5 anschließen, glaubt der Autor nur in 11 Fällen die Diagnose Melanose Riehl stellen zu können. Auch unter diesen befinden sich Frauen, die kosmetische Mittel in Verwendung gezogen und daher schon aus diesem Grunde nicht zur Melanose gerechnet werden können, wenn auch das klinische Bild weitgehende Ähnlichkeit aufweist.

Bei vielen Patienten ist zufolge ihres Berufes eine äußere Schädigung der Haut mit Sicherheit anzunehmen, so bei dem von Meirowsky auf der Dermatologen-Tagung in Bonn gezeigten Fall, der als Lokomotivführer solchen Schädigungen reichlich ausgesetzt ist. Über die beiden Fälle, die Leven demonstriert, ist im Bericht nichts Näheres angegeben und wäre nur mit Rücksicht darauf, daß Meirowsky seinen Fall als ähnlich dem Levens' bezeichnet, anzunehmen, daß es sich auch hierbei um gewerbliche Veränderungen handelt. Von den 4 Fällen, die Friedeberg beschreibt, betrafen 3 Maschinenarbeiter und auch beim 4. Patienten war Olivenöl in Verwendung gezogen worden, so daß eigentlich keiner ohne äußere Ursache zur Entwicklung kam. Pulvermachers Beobachtung bezieht sich auf einen Artilleriewerkstättenarbeiter. Hoffmann führt in seiner letzten Arbeit die Erkrankung zurück auf das Einatmen von Teerdämpfen, denen der

Patient infolge seines Berufes ausgesetzt war. Die von Epstein in Nürnberg gezeigten Fälle betrafen einen Maschinenschlosser und einen Lokomotivführer, also Patienten, bei denen Einwirkung von Schmieröl oder ähnlich wirkenden Substanzen mit Sicherheit anzunehmen ist.

Solche mit dem Beruf zusammenhängende Affektionen, durch äußere Schädigung hervorgerufen, wurden auch in wissenschaftlichen Sitzungen wiederholt demonstriert (Arnstein, Luithlen, Nobl, Oppenheim, Scherber). Das auslösende Agens konnte auch in vielen Fällen genau ermittelt werden. Meist handelt es sich um in Metall- oder Munitionsfabriken beschäftigte Arbeiter. Auf die Inhalation von Teerdämpfen als ursächliches Moment verweist Arnstein bei seinen Arbeitern, die sich mit der Herstellung von Trockenelementen für Taschenlampen befaßten. Bei einigen Erkrankungen konnte die Ursache nicht erhoben werden; unter letzteren Fällen ist besonders die Beobachtung von Blum hervorzuheben, die sich auf einen Soldaten bezog, der nach einem Gasangriff in Bewußtlosigkeit verfiel und nach 3 Tagen am ganzen Körper Schwarzfärbung aufwies. Die Verfärbung schwand nach 3 Wochen wieder allmählich. Blum läßt unentschieden, ob eine nervöse Ursache oder eine Gasschädigung vorliegt. Leider liegen über diesen Fall keine weiteren Untersuchungen vor. Während also solche sicherlich oder wahrscheinlich durch äußere Schädigungen bedingte Affektionen recht häufig beobachtet wurden, sind die dem Bild der Melanose Riehl entsprechenden Erkrankungen sehr selten.

Bei Ausschaltung aller jener Fälle, die durch äußere Noxe bedingt sind, verbleiben also nur mehr wenige, die als Melanose Riehl in Betracht kommen.

Auch an unserer Station wurden besonders in letzter Zeit häufig Fälle gesehen, die intensive Pigmentierung neben anderen Symptomen zeigten und bei denen neben bestimmten Differenzen des klinischen Bildes, die noch ausführlicher erörtert werden sollen, die auslösende Ursache in verschiedenen, äußeren Einwirkungen zu suchen war. Wenn wir diese Fälle außer Berücksichtigung lassen, so verbleiben 17 an unserer Klinik genau verfolgte Beobachtungen, die sich auf Melanose Riehl beziehen. Viele der Fälle stehen nunmehr seit über 2 Jahren in klinischer Beobachtung und wurden wiederholt untersucht, so daß es angezeigt erscheinen mag, über das Krankheitsbild und seine Differentialdiagnose ausführlicher zu berichten und insbesondere den Verlauf der neuen Dermatose näher zu berücksichtigen.

Die Krankengeschichten der einzelnen Fälle sind nach zeitlicher Folge der Beobachtung in gekürzter Form folgende:

Fall 1. J. St., 36 Jahre alt, Kaufmann.

Anamnese: Die Affektion besteht seit 9 Monaten. Pat. ist verheiratet und hat eine Tochter. In der Familie besteht keine ähnliche Affektion.

Stat. praes. Das Capillitium ist etwas schütter mit Haaren besetzt. Insbesondere in der Temporalgegend zackenförmiger Haarverlust. Ebenso am Occiput ist der Haarbestand schütter. Die Kopfhaut ist mit gelben, ziemlich fettigen Schuppen besetzt. Nach Entfernung der Schuppen wird leicht gerötete, stark pigmentierte Haut sichtbar. Insbesondere an der Haargrenze gegen die Stirne zu werden die Auflagerungen massiger.

Stirnwärts zeigt die unbehaarte Kopfhaut eine intensive Braunfärbung, die sich an den Seitenpartien 3 Finger breit, in der Mittellinie 2 Finger breit gegen das Gesicht zu erstreckt. Bei näherer Betrachtung sieht man, daß die Verfärbung auf kleinen follikulären Hyperpigmentationen beruht. Einzelne Follikel springen stärker vor und tragen an der Kuppe kleine Schüppchen. Am Rand stehen die stecknadelkopfgroßen, follikulären, intensiv braunen Maculae mehr zerstreut, so daß zwischen ihnen noch deutliche, heller gefärbte, normale Hautpartien zutage treten. Während rechterseits nur Maculae nachzuweisen sind, findet man links die oben beschriebenen kleinsten Knötchen an der Schläfengegend. Auf Fingerdruck bleibt der braune Farbenton bestehen, während das stellenweise livide Rot vollständig zum Verschwinden zu bringen ist.

Die unbehaarte Haut hinter der Ohrmuschel ist ebenfalls von dichten braunen follikulären Knötchen besetzt. Die Knötchen sind stark prominent, derb und tragen an der Oberfläche kleine Schüppchen. Gegen den Nacken zu findet man in der schon weniger behaarten Gegend vorwiegend kleinste, weniger pigmentierte Knötchen, die stärker prominieren als an den anderen Stellen.

An den Streckseiten besonders der Oberarme ein Lichen pilaris. Die Knötchen tragen zum größten Teil abgebrochene Haare, leichte Xerosis über Patella und follikuläre Hyperkeratose an den Extremitäten.

Fall 2. M. Sp., 70 Jahre, privat.

Anamnese: Pat. ist seit Oktober 1914 in Wien. Affektion besteht seit 2 Monaten.

Stat. praes.: Die Veränderungen betreffen fast das ganze Gesicht, sie sind am stärksten an den Seitenpartien der Schläfen, nach abwärts reichen sie bis zur behaarten Gegend des Gesichts. Die mittleren Partien des Antlitzes sind weniger befallen. Auch die Haut des Halses ist verändert. Die Veränderung zeigt hier aber ein ganz anderes Bild. Die behaarte Kopfhaut ist, soweit der Haarbestand erhalten ist, intensiv braun gefärbt. Eine große Partie am Scheitel, ungefähr über 2 Handteller groß, ist vollständig haarlos, die Haut atrophisch, glatt, glänzend, auffallend weiß. Die Follikel fehlen. (Residuen nach abgeheiltem Favus.)

Am ganzen behaarten Capillitium ist die Haut bronzebraun verfärbt, mit zarten, kleiefförmigen Schüppchen bedeckt. An den Schläfen nimmt die Verfärbung bedeutend zu. Auch die Schuppenauflagerung ist reichlicher. Die Hornlamellen zeigen bisweilen dunkelgelbgrüne Farbe. Die Follikel sind erhalten, stellenweise etwas erweitert; stirnwärts löst sich die mehr gleichmäßige Verfärbung in eine fleckige auf. Die einzelnen Maculae sind unscharf abgesetzt und ca. stecknadelkopfgroß. Die mittlere Partie der Stirne und die Seitenpartien der Wangen sind ziemlich frei. Die Augenbrauengegend sowie das obere Augenlid ist mitbefallen, jedoch verstärkt sich beiderseits die streifenförmige Veränderung ungefähr 2 Finger breit nasenwärts, das untere Augenlid ist frei. Die Ohrmuschel ist blaurot, an manchen Stellen überwiegt die Braunfärbung. Die Follikel sind erweitert, die Hautoberfläche mit ziemlich festhaftenden graugrünen Schüppchen, ähnlich wie beim Lupus erythematosus besetzt. Im Innern der Ohrmuschel nehmen die Erscheinungen ziemlich rasch ab. Die ganze Haut des Körpers zeigt kleiefförmige Desquamation ohne entzündliche Erscheinungen. Frei bleibt die Beugeseite über den Gelenken, insbesondere Ellenbogengelenk, dann die Inguinalgegend. Am intensivsten zeigt ziemlich großlamellöse Schuppenauflagerung die Haut der unteren Extremitäten, auch hier sind die Streckseiten bedeutend stärker befallen. Das Bild der äußeren Körperhaut ist das einer Ichthyosis. Die Hände sind frei. Am Dorsum derselben ist die Haut auffallend trocken. An den Schleimhäuten besteht keine Verfärbung. Die Lippen sind cyanotisch und zeigen fleckig-weiße Färbung. Die Cyanose dürfte mit dem inneren Leiden des Pat. in Zusammenhang stehen.

Fall 3. B. M., 46 Jahre alt, Frau. Beschäftigung: Hausbesorgerin.

Anamnese: Die Affektion begann im November 1916 mit Schuppenbildung an der Stirnhaargrenze und an den Ohren.

Stat. praes.: Das ganze Capillitium ist mit dichten, kleieförmigen Schuppen besetzt; die Haut unter den Schuppen ist stellenweise leicht gerötet und zeigt Braunfärbung. Das ganze Gesicht inkl. der Ohrmuscheln ist intensiv braun gefärbt, ausgespart bleibt nur der innere Augenwinkel und eine kleine weiße Stelle unter Linsengröße oberhalb des Os zygomaticum. Einzelne Pigmentflecke finden sich zerstreut auf der Nase. Die Verfärbung ist intensiv an der Stirne, der Oberlippe und den Seitenpartien der Wangen. An der Oberlippe links sieht man einen stecknadelkopfgroßen braunen Fleck, der sich bis in das Lippenrot hinein erstreckt. Mundschleimhaut und Zunge sind normal. Die Kinngegend, die Seitenpartie des Halses 2 Finger breit unter dem Unterkieferwinkelrand sind noch gleichmäßig braun gefärbt, von da ab löst sich die Verfärbung in einzelne kleine Pigmentierungen auf, die kopfwärts an Zahl reichlicher sind als gegen den Rumpf zu. In der Mitte, über dem Manubrium sterni verliert sich allmählich die Affektion; an den Seiten reicht sie bis etwas unterhalb der Clavicula, im Nacken begrenzt sie sich herzförmig und reicht bis 2 Querfinger breit unter die Vertebra prominens. Die einzelnen Pigmentflecke sind alle follikulär gestellt, in der Mitte sieht man bisweilen kleine Schüppchen aufgelagert. In der Axilla ist, soweit die Behaarung reicht, die Haut braun verfärbt, in den mittleren Partien abgeblaßt, die Randzone wird durch einen kleinen Schuppenkranz gebildet. Der Herd selbst setzt sich in großen bogenförmigen Linien ab und ist anscheinend durch Konfluenz von linsen- bis guldengroßen Herden entstanden. Die Haut des Stammes ist trocken, die Follikel sind allenthalben mit Hornmassen erfüllt. An den Seitenpartien findet man weiße, bis 1 mm hohe, aus den Follikeln vorragende Hornzapfen wie beim Lichen spinulosus. Zu beiden Seiten der Wirbelsäule, sowie zwischen den Scapulae sind zahlreiche kleinste, nadelkopfgroße, grüngelbe, follikuläre Knötchen, fast sämtlich ohne jegliche Entzündung, in der Mitte oft ein kleines Schüppchen.

Die oberen Extremitäten sind an der Streckseite rau anzufühlen, die Haut ist trocken, frei ist nur die Gegend in der Cubita und über der Beugeseite der Handgelenke. Die Haut der Hand an der Vola und am Dorsum ist unverändert.

An den unteren Extremitäten ist die Haut normal bis auf die Stellen über der Patella, wo man intensive Pigmentierung, rauhe Beschaffenheit und Schuppenauflagerung findet.

Im Januar 1919 kommt Pat. neuerdings an die Klinik und gibt an, daß sie nach ihrer Entlassung aus dem Spital während kurzer Zeit noch verschiedene Salben verwendet, später aber sich nur mit abgekochtem Wasser und Borax gewaschen hat. Es bietet sich folgender Befund:

Die Veränderungen sind wesentlich zurückgegangen. Nur mehr andeutungsweise ist eine mehr gleichmäßige Braunfärbung an den Wangen, eine mehr fleckige an der Stirne nachweisbar. Schuppenbildung ist im Gesicht geschwunden. Nur die Kopfhaut ist schläfenwärts mit Schuppen bedeckt; die Schuppen jedoch zeigen andere Eigenschaften als die beim ersten Spitalsaufenthalt beobachteten; sie sind fettig, wie bei bestehender Seborrhöe. Die manschettenartigen Umscheidungen der Haare sind nirgends mehr wahrnehmbar. Die kleinen Fleckchen am Hals, die in derselben Ausbreitung noch nachzuweisen sind, wie beim ersten Spitalsaufenthalt, sind, wenn auch nicht so stark als die Veränderungen im Gesicht, so doch wesentlich abgeblaßt. Die Ohrmuschel beiderseits ist bläuerot verfärbt und zeigt kleinste follikuläre Fleckchen und nur andeutungsweise noch ganz zarte Abschilferung. Die Gegend des Processus mastoideus ebenso wie die Präaurikular-

gend sind vollständig frei. Das ganze Gesicht hat eine zarte, flaumartige Behaarung.

An den Extremitäten ist die Pigmentierung fast vollständig geschwunden, die Hände von der Mitte der Unterarme an sind etwas mehr gebräunt, jedenfalls aber nicht stärker als man es bei Arbeitshänden zu sehen gewohnt ist. Über der Patella ist die Haut verdickt, mit Schuppen bedeckt (Ichthyosis).

Fall 4. E. F., 27 Jahre alt, ohne Beschäftigung.

Anamnese: Pat., die aus Schlesien stammt, war angeblich immer gesund. Von 4 Geschwistern soll die eine 24jährige Schwester seit Januar 1917 einen schuppenden Hautausschlag im Gesicht haben, der sich auch auf den Nacken erstreckt. Die Pat. selbst erkrankte Ende November 1916 mit lebhafter Rötung und Schmerzhaftigkeit an den Ohren, die sich bis über das Gesicht ausbreitete. Die Erkrankung wurde vom Arzt als Rotlauf angesprochen und mit Umschlägen behandelt. Nach dem Abklingen der Affektion im Gesicht trat eine Braunfärbung ein, wegen welcher die Pat. wiederholt Ärzte aufsuchte, die sie mit Salben und Spiritus behandelten. Da das Leiden nicht besser wurde, kam Pat. in unsere Klinik. (Kurz vor der Spitalaufnahme machte der Arzt die Pat. auf die Verfärbung ihrer Hände aufmerksam.) Die Nahrung in der Gegend, aus der die Pat. stammt, besteht vorwiegend aus Erdäpfeln und Kaffee-Ersatz, der laut Angabe der Pat. aus Gerste und Korn hergestellt wird. Das Brot, das dort genossen wird, ist aus Hafermehl.

Stat. praes.: Befallen ist das Gesicht und die behaarte Kopfhaut. Ausgespart sind nur kleinste, linsengroße Partien im inneren Augenwinkel beiderseits. Die Verfärbung des Gesichtes ist eine intensiv bronzebraune; sie ist gleichmäßig an beiden Wangen und den seitlichen Partien der Schläfen. Unmittelbar unter den Augenlidern ist sie intensiver. Um den Mund herum und am Nasenrücken ist die Verfärbung blässer. Die Haut ist allenthalben leicht pastös; an der Oberfläche findet sich stellenweise geringe klebförmige Desquamation. An den Seitenpartien der Schläfen, sowie an der Stirnhaargrenze sieht man die Follikel durch grau-grüne comedonartige Pfröpfe erweitert. Die Ohrmuscheln sind ebenfalls in den Krankheitsprozeß mit einbezogen. Auch hier sind an der Vorderseite die Follikel durch comedonartige Gebilde erweitert. Gegen das Innere des Ohres nimmt die Verfärbung allmählich ab. Stärker als die Vorderseite ist die Rückseite befallen. Hier sieht man mächtige Schuppeneruption, die sich aus kleinsten Schuppchen zusammensetzt. Die Schuppen sind schwer abzukratzen.

Das ganze Capillitium ist massig mit gelbweißen Schuppen besetzt. An den Haaren selbst findet man 1–2 cm von der Kopfhaut entfernt an vielen Stellen um das Haar ca. 1 Millimeter lange Gebilde, die sich vom Haar nicht abheben, am Haar jedoch leicht verschieben lassen und die scheidenartig das Haar umgeben. Haarverlust ist nicht nachweisbar.

Halswärts schreitet die Affektion ziemlich scharf ab. (Ein Zusammenhang zwischen Kleiderbedeckung und Abgrenzung besteht nicht.) Nach abwärts zu findet man am Hals kleinste follikuläre Krötchen mit intensiver Pigmentierung. Die Krötchen bestehen hauptsächlich aus Hornmassen, die die Follikel erfüllen. Stellenweise sind die Krötchen in Reihen angeordnet. In der Gegend der Clavicula beiderseits werden die Krötchen an Zahl bedeutend geringer und verlieren sich allmählich. Beim Darüberstreifen über den Hals hat man ein eigentümliches „griseliges“ Gefühl.

Die Axilla, insbesondere die vordere Axillarfalte ist intensiv pigmentiert und auch hier sieht man graubraune kleinste follikuläre Excrecerzen, die stellenweise polypösen Charakter zeigen. Die hintere Axillarfalte ist bedeutend weniger affiziert.

Im Nacken finden sich kleine follikuläre Knötchen, die nach abwärts an der oberen Partie des Rückens rasch an Zahl abnehmen und sich ungefähr in der Höhe der Scapula gänzlich verlieren. Von da nach abwärts fühlt sich die Haut nur trocken und rau an. Beim Darüberstreifen über die seitlichen Partien des Halses und der Hautpartien über dem Cucularis hat man das Gefühl, als wäre die Haut mit feinem Meersand bestreut.

Am Stamm der Pat. findet sich eine stärkere Pigmentierung beiderseits unterhalb der Mamma, ferner in der Nabelgegend. In der Bauchgegend rings um den Nabel sind die Follikel erweitert. Die Pigmentierung ist hier kleinfleckig. An den Extremitäten findet sich geringe Ichthyosis in Form von Lichen pilaris.

Fall 5 und 6 betrifft 2 Geschwister, 3 und 5 Jahre alt.

Bei dem älteren Kind wird folgender Befund erhoben: Das Capillitium zeigt leichte Desquamation allenthalben. Stirnwärts beginnt 2 Finger vor der Stirnhaargrenze eine etwas intensivere Braunfärbung. Man sieht hier bereits in der behaarten Kopfhaut einzelne erweiterte Follikel, die mit schwarzbraunen Pfröpfen erfüllt sind. Die unbehaarte Stirne ist bis ungefähr daumenbreit über den Augenbrauenbogen und über der Nasenwurzel dunkelbraun gefärbt. Die Braunfärbung ist keine gleichmäßige, sondern leicht fleckig. Sie grenzt sich ziemlich scharf ab. In der stärker pigmentierten Haut findet man zum Teil disseminiert, vorwiegend aber in Gruppen die Follikel erweitert, mit schwarzen, kleinsten Pfröpfchen erfüllt. Dazwischen einzelne blaßrote Knötchen, follikulär gestellt, die in der Mitte einen mächtigen Hornzapfen tragen. Beim Darüberstreifen fühlt sich die Haut rau, reibeisenähnlich an. An den Seitenpartien der Schläfen sowie vor dem Ohr ist die Haut ebenfalls pigmentreicher, die Follikel erweitert und von schwarzen Pfröpfen erfüllt. Das übrige Gesicht ist frei. Die Ohrmuscheln fühlen sich rau an; an der Rückseite derselben im oberen Anteil sieht man eine Gruppe von erweiterten Follikel mit grauschwarzen Follikelpfröpfen. Die Extremitäten und der Stamm sind frei, die Haut der Hände etwas pigmentreicher. Axilla ist frei. In der Inguinalgegend, der Schenkelbeuge entsprechend intensivere Pigmentierung mit erweiterten Follikeln. Leichte Ichthyosis mit Trockenheit der Haut über der Patella.

Ziemlich ähnliche Veränderungen zeigt die Haut des Gesichtes der jüngeren Schwester. Auch hier ist die Stirn intensiver pigmentiert, die Follikel sind durch schwarzbraune Pfröpfe erweitert. Vereinzelt follikulär gestellte Knötchen. Bisweilen sind die Knötchen leicht exsudativ, die Oberfläche fühlt sich rau an. Die Erscheinungen sind bei der jüngeren Schwester nicht so stark ausgesprochen wie bei der älteren. An den Seitenpartien der Schläfen findet man nur eine etwas stärkere Pigmentierung. Die Ohrmuscheln sind vollständig frei. Stamm, Axilla, Nabelgegend sind vollständig frei, auch am Genitale sind keine pathologischen Veränderungen nachweisbar.

Fall 7. J. G., privat, Haushalt.

Anamnese: Pat. gibt an, daß sich im Mai 1917 an der behaarten Kopfhaut über dem Wirbel Veränderungen etablierten, die das Kämmen erschwerten und die Hautoberfläche daselbst höckerig erscheinen ließen. Pat. behandelte sich 2mal mit Teerseifenwaschungen und erhielt in der Folge teerhaltige Präparate. Anfangs August breitete sich die Affektion hinter den Ohren und insbesondere vor denselben und an der Stirne über den Tubera frontalia aus. Mit der Ausbreitung der Affektion war immer ein geringer Juckreiz verbunden. Brot bezog die Pat. von der Firma Anker und auch nach dem Ortswechsel im Sommer (Absdorf), als die Affektion sich verschlimmerte, wurde das Brot aus Wien bezogen. Der Pat. fiel auf, daß sie im Sommer auffallend schlafbedürftig gewesen sei.

Stat. praes: Das ganze Capillitium, insbesondere die Seitenpartien über den Schläfen und im Nacken sind leicht entzündlich gerötet und mit kleinen gelben,

ziemlich fest haftenden Schuppen bedeckt. Vorwiegend über den Ohren tragen die Haare mehrere Zentimeter vom Haarboden entfernt manschettenartige, bis 1 mm lange Umscheidungen, die gelblich gefärbt, die Haare konzentrisch umgeben. Das ganze Gesicht zeigt ein leicht gelbliches Kolorit. Bei näherer Betrachtung sieht man an der Stirne kleine kaffeebraune Pigmentierungen. Schläfenwärts zu ist deutlich erkennbar, daß die Pigmentationen um die Follikel sich lokali-



Abb. 1. (Fall 7, J. G.)

sieren. Die Follikel selbst sind durch kleinste schwarzbraune Einlagerungen erweitert. Insbesondere deutlich werden diese schwarzen Follikelpfropfe an den seitlichen Gesichtspartien. An den Wangen sind die Veränderungen geringer ausgesprochen, an den Seitenpartien des Kinns wieder etwas deutlicher.

Halswärts verliert sich die Affektion in Kragenhöhe und läßt die unteren Partien des Halses frei. Am intensivsten ist die Gegend vor und hinter dem Ohr verfärbt. Hier sind die komedonenartigen Follikelpfropfe reichlich zu sehen. Das Ohrläppchen zeigt geringe Desquamation. Hinter dem Ohr sieht man zum

Teil vereinzelt, zum Teil mehr in Gruppen gestellte kleinste follikuläre braune Knötchen mit erweitertem Follikeltrichter. An den Knötchen selbst fast keine Entzündungserscheinungen (s. Abb. 1).

Rückenwärts reicht die Affektion ebenfalls ungefähr 2 Finger breit unter die Haarnackengrenze. Nach abwärts ziehend findet man noch reichlich follikuläre Knötchen, die der Haut beim Darüberstreifen eine eigentümlich rauhe, reib-eisenartige Beschaffenheit verleihen.

An den oberen Extremitäten findet man an der Streckseite des Handrückens, sowie an der Streckseite des Unterarmes bräunliche Einlagerungen in den einzelnen Follikeltrichtern ohne Entzündungserscheinungen der Umgebung. Vom Handrücken breitet sich die Affektion fingerwärts bis über die Streckseite der Grundphalanx aus. Die Beugen bleiben vollständig frei, der Oberarm ist frei, dagegen findet man in der vorderen Achselfalte die Follikel durch intensiv schwarze Pfröpfe erweitert. Die Erscheinungen sind rechts und links gleich ausgesprochen.

Im Frühjahr 1919 kam Pat. abermals in die Klinik und gab an, daß sie die ihr seinerzeit angeratene Behandlung bis Mai eingehalten hätte. Anfangs Januar 1919 habe sie wieder zeitweise den Spiritus in Anwendung genommen.

Es bietet sich nunmehr folgender Stat. praes.: Im Gegensatz zu dem Befund vom Dezember 1917 sieht man, daß das Capillitium bis auf eine geringe Stelle am Scheitel abgeblaßt ist. Die Schuppen sind vollständig geschwunden, insbesondere fehlen die manschettenartigen Umscheidungen. Das Gesicht zeigt insgesamt eine etwas intensive Bräunung, umschriebene Flecken sind an der Stirn nur ganz vereinzelt, an den Wangen überhaupt nicht, am Kinn etwas reichlicher zu sehen; Erweiterungen der Follikel fehlen. Am stärksten ist die fleckförmige Pigmentierung noch hinter der Ohrmuschel, doch auch hier hat die Intensität abgenommen.

Der Hals zeigt etwas stärkere Pigmentierung, doch ganz gleichmäßig ohne Flecken. Pigmentierung am Nacken ist geschwunden, hier sieht man noch einzelne erweiterte Follikel. Die Haut ist beim Darüberstreifen ganz glatt und geschmeidig. Schuppenbildung weder am Nacken noch am Hals nachweisbar. Veränderungen, wie in der Krankengeschichte an den Händen und in der Achselfalte beschrieben, sind vollständig geschwunden.

Fall 8. J. R., Haushalt.

Anamnese: Die Affektion begann vor ca. 1 Jahr mit Jucken am ganzen Körper und insbesondere stark auf der behaarten Kopfhaut. Veränderungen im Gesicht traten erst gegen die Sommermonate zu auf. Zeitweise bestand Jucken und Spannen der Haut. Beim Darüberstreifen ergab sich das Gefühl der Rauheit und Unebenheit. Pat. stand die ganze Zeit in Behandlung und wurde mit den verschiedensten Salben behandelt. Brot hat die Pat. reichlich genossen, und zwar stets aus Wien.

Stat. praes.: Die behaarte Kopfhaut allenthalben, insbesondere aber an den Partien über den Schläfen mit kleinen Schuppen besetzt. An vielen Haaren sieht man in verschiedenen Abständen von der Kopfhaut kleine manschettenartige Umscheidungen der Haare. Die Umscheidungen sind bis 1 mm lang, lassen sich am Haar prompt verschieben, fallen auf Beklopfen nicht ab.

Das Gesicht im ganzen zeigt Verfärbung. Besonders intensiv ist diese an der Glabella, den Augenbrauenbogen, den oberen Partien der Wangen. Etwas blasser erscheint die Stirnhaargrenze, auffallend blaß sind die Augenlider, insbesondere die unteren. Die weiße Verfärbung unterhalb der Augenlider setzt sich ziemlich scharf in kleinen Bogenlinien gegenüber der Haut der Wangen ab. Bei näherer Betrachtung sieht man an den Seitenpartien der Schläfen spärlich follikuläre Knötchen; die Follikel sind durch ziemlich mächtige Pfröpfe verschlossen. Die Knötchen sind alle weit unter stecknadelkopfgroß, blaß und zeigen keine ent-

zündlichen Erscheinungen. Beim Darüberstreifen fühlt man die die Follikel füllenden Hornmassen sehr deutlich. Dazwischen und insbesondere gegen die Medianlinie zu findet man zahlreiche unscharf abgesetzte, stecknadelkopf- bis linsengroße kaffeebraune Verfärbungen. Viele von diesen Flecken sind an der Oberfläche mit Schuppen besetzt. Der Farbenton dieser Hornlamellen ist graugrün.

Auch an den Wangen findet man, wie früher beschrieben, Knötchen. Die Schuppenbildung ist hier deutlicher ausgesprochen wie auf der Stirne. Zu beiden Seiten des Kinns stehen die Knötchen dicht gedrängt und es ist um einige zu Entzündungserscheinungen, ja sogar zu Pustelbildung gekommen. Neben diesen fleckförmigen Pigmentierungen sieht man allenthalben, insbesondere an der Stirne und am Kinn circumscripte Stellen, die blaß sind. Die Ohrmuschel ist insbesondere im oberen Anteil graugrün verfärbt, die Follikelmündung erweitert, die Oberfläche vor allem an der Innenseite der Ohrmuschel mit klein-lamellösen Schuppen besetzt. Die Haare hinter dem Ohr zeigen wieder reichlich Umscheidungen.

Nach abwärts reicht die Affektion, allmählich an Intensität abnehmend, bis in die Gegend der Clavicula beiderseits. Vor allem sind am Hals die kleinen fleckförmigen Pigmentierungen neben circumscripten weißen Stellen auffallend.

Die Hände der Pat. sind frei, dagegen findet man an den Streckseiten über dem Radius zahlreiche gelblich gefärbte Knötchen, follikulär angeordnet mit zentralen Hornpföpfchen. Entzündungserscheinungen fehlen auch hier vollständig. Der Oberarm ist frei.

In der Nabelgegend, und zwar im weiten Umkreis vereinzelte follikuläre Hyperkeratosen, die an manchen Stellen mehr gruppiert, im allgemeinen einzeln stehen.

Fall 9. C. B., 73 Jahre alt, Haushalt.

Anamnese: Die Affektion besteht angeblich seit 3 Wochen und verursachte starken Juckreiz. Pat. ist seit einem halben Jahr in Wien.

Stat. praes.: Die Kopfhaut leicht gerötet, mit lamellösen weißen Schüppchen besetzt, besonders an den Seitenpartien der Schläfen. An ziemlich vielen Haaren findet man in verschiedenen Abständen 1—2 mm vom Haarboden entfernt, weiße, manschettenartige Umscheidungen, die vom Haar nicht abklopfbar sind, sich am Haar leicht verschieben lassen. Die Umscheidungen sind verschieden groß, die größten erreichen eine Länge von 1 mm.

Die Haut des Gesichtes zeigt intensiv braune Verfärbung, insbesondere in der Kinngegend, Oberlippe, Nase und Seitenpartien der Schläfen. Die Haut an der Stirn, insbesondere der Tubera frontalia ist leichter gefärbt. Die Affektion erstreckt sich nach abwärts bis an die oberen Partien des Halses, von da an ist die Verfärbung mehr fleckförmig und reicht auf der Brust ungefähr handbreit nach abwärts. Während die Ausbreitung der Affektion vorne dem Ausschnitt eines Frauenhemdes entspricht, hören die Veränderungen am Rücken über dem oberen Rande des Trapeziums, in der Mittellinie ungefähr fingerbreit über der Vertebra prominens auf. Im Gesicht sieht man bei näherer Betrachtung zahlreiche stärker pigmentierte Stellen, die mit einander konfluieren und dann unregelmäßig abgegrenzte Herde bilden. Die Augenlider sind mitbefallen. Die Partie unmittelbar unterhalb der Augenlider selbst scheint ausgespart. Zwischen diesen dunkler pigmentierten Flecken und Herden sieht man kleine, mehr rot gefärbte Hautstellen; über den intensiv braun gefärbten Hautpartien ist stellenweise eine zarte kleieförmige Desquamation. Vorwiegend findet sich diese an den Seitenpartien der Wange, im Augenbrauenbogen. Die Nasenspitze ist mit reichlicheren Hornschuppen bedeckt. Am Nasenrücken ist eine kleine circumscripte Stelle fast ausgespart. An der Nasenspitze finden sich in den Follikeln kleine braune

Pfröpfchen. Die Ohrmuscheln zeigen die stärksten Veränderungen am äußeren Rande. Hier sind ziemlich mächtig grünliche, festhaftende Schuppen aufgelagert. An den Randpartien dieser Schuppenauflagerungen sieht man erweiterte Follikel mit grauen, schmutzigen Einlagerungen. Die Ohrmuschel ist in toto befallen, frei ist nur der äußere Gehörgang. Das rechte Ohr ist im allgemeinen stärker befallen als das linke. Während die Verfärbung am Hals noch mehr gleichförmig ist, lösen sich die Veränderungen an den oberen Partien des Rumpfes in zahlreiche kleine, zum Teil längsovale, kaffeebraun gefärbte Fleckchen auf, zwischen denen auffallend weiße Stellen eingestreut sind. Auch mehr lividrote Flächen finden sich dazwischen, so daß das Aussehen ein buntes wird.

Kleinfleckige Pigmentierung und stärkere Desquamation ist in der vorderen Achselfalte und in der Cubita.

Die Schleimhäute sind frei. Die Affektion grenzt sich gegenüber dem Lippenrot scharf ab.

Fall 10. K. P., 35 Jahre alt, Hilfsarbeiterin.

Anamnese: Die Affektion begann angeblich vor 3 Monaten mit einer Rötung im Gesicht und an den Händen. Allmählich rückte die Rotfärbung an den Händen nach aufwärts über den Unterarm vor. Pat. gibt an, daß ihr die Affektion ziemlich starken Juckreiz bereitete. Sie wurde bereits von einem Privatarzt mit einer grünen Salbe behandelt.

Stat. praes.: Die Kopfhaut leicht gerötet. An den Kopfhaaren reichlich Nisse. Schuppenbildung nur an den Seitenpartien in ganz geringem Ausmaß.

Im Gesicht fällt die Braunfärbung auf. Diese ist am deutlichsten an den Seitenpartien der Wangen und über der Tubera frontalia. Die Braunfärbung ist keine gleichmäßige, sondern sie setzt sich aus verschieden großen, bis linsengroßen Fleckchen, die stellenweise miteinander konfluieren, zusammen. Nur über den Wangen ist die Verfärbung eine mehr gleichmäßige, doch löst sie sich auch hier an den Randpartien in einzelne Maculae auf. Zwischen den braunen Flecken sieht man, gering an Zahl, einzelne mehr rot gefärbte. Das Aussehen ist insbesondere an den Seitenpartien der Stirne ein scheckiges. Das Bild wird noch bunter durch die Einstreuung von zahlreichen weißen Hautstellen. Die Größe derselben ist höchstens linsengroß. Weniger befallen erscheinen die Unterlippe, die Haut um die Mundwinkel und die an die Unterlippe angrenzenden Hautpartien. Die Mundschleimhaut ist blaß, sonst ohne Veränderung. Erweiterung der Follikel findet man nur vor dem Ohr. Die Follikel sind hier mit graugrünen Pfröpfchen erfüllt, beim Darüberstreifen fühlt man die Einlagerungen deutlich.

Die Ohrmuschel ist ebenfalls etwas intensiver pigmentiert und besonders am äußeren Rande findet man Erweiterung der Follikel. Die Partie vor dem Ohr, sowie hinter der Ohrmuschel zeigt außer einer stärkeren Rötung kleinlamellöse Abschilferung. An den Seitenpartien des Halses ist die Braunfärbung kleinfleckig, auch sieht man hier kleinste Knötchen, die im Sinne der Spaltungsrichtung der Haut gestellte zarte Linien bilden. Besonders deutlich ist diese Anordnung an den rumpfwärts gelegenen Partien des Halses. Die einzelnen Knötchen sind follikulär gestellt und zeigen eine braunschwarze Verfärbung des Follikeltrichters.

An den oberen Partien des Thorax sieht man auch weiße Flecken in der intensiv fleckig gebräunten Haut. Die Affektion verliert sich allmählich ungefähr entsprechend dem Hemdausschnitt am Rücken, hört etwas über der Vertebra prominens halsbandförmig auf. Der Rücken ist frei.

An den oberen Extremitäten fühlt die Haut sich trocken, rau an. Die Rauigkeit wird durch kleinste follikuläre Hornpfröpfe bedingt. Das Dorsum der rechten Hand ist frei bis auf die Grundphalanx des Mittel- und Ringfingers, wo man ebenfalls kleine schwarze, follikuläre Einlagerungen bemerkt. An der linken Hand ist

der Befund ziemlich ähnlich, nur ist hier auch am 2. und letzten Finger am Dorsum über der Grundphalanx eine leichte follikuläre Einsprengung zu sehen.

In der vorderen Axillarfalte, sowie in der Achselhöhle kleinste follikuläre Knötchen. Auch hier sind die Follikel wohl nur in ganz geringer Zahl im Zentrum mit kleinen Hornpfropfen erfüllt.

Stärkere Veränderungen findet man wieder in der Bauchgegend, und zwar entsprechend der Kleiderbundfalte nach abwärts bis 2 Querfinger breit über dem Mons veneris. Hier sieht man zahlreiche blaßrote, vorwiegend aber intensiv braune Flecke von Stecknadelkopf- bis Linsengröße, zum Teil miteinander konfluierend. Die kleineren Flecke sind auch hier follikulär angeordnet. Die Affektion ist nur auf der Vorderseite ausgesprochen, an den Seitenpartien des Stammes nehmen die Veränderungen allmählich an Intensität ab, der Rücken ist vollständig frei. Die unteren Extremitäten sind frei. Geringe Lymphdrüenschwellung in der Axilla und in inguine.

Nach Ablauf eines Jahres kam Pat. abermals an die Klinik und es wurde folgender Status praesens erhoben:

Das Gesicht zeigt eine geringe Braunfärbung, es sind unscharf abgesetzte Flecke nur bei genauer Betrachtung bemerkbar. Die Rötung ist ganz gering, Schuppenbildung fehlt vollständig.

Die behaarte Kopfhaut ist fast normal, zeigt an den Seitenpartien oberhalb der Ohrmuschel ganz geringe Desquamation. Eine leichte, braune, kleinfleckige Verfärbung findet sich an den Seitenpartien des Halses, vorwiegend follikulär. Am Stamm, besonders unterhalb der Brüste beiderseits finden sich leichte bräunliche Flecke, die Axillarfalte beiderseits ist etwas stärker pigmentiert. Vor dem Ohrmuschelansatz findet man an circumscripiter Stelle ungefähr bis zum unteren Eingang des äußeren Gehörganges die stärksten Veränderungen; hier sind auch noch kleine weiße Fleckchen in geröteter Haut.

Fall 11. L. A., 27jährige Frau, privat.

Anamnese: Die Affektion begann vor 1 Monat mit dunklen Flecken zu beiden Seiten der Schläfen. Allmählich trat auch Schuppenbildung auf und das Leiden verbreitete sich über das ganze Gesicht. Pat. gibt an, daß die Affektion zuerst mit Jucken verbunden war. Pat. war immer in Wien, Kaffee bereitete sie sich aus Getreidekörnern.

Stat. praes.: Vor allem ist befallen die Stirne, Seitenpartien der Schläfen und die Wangen, Nasenrücken und Nasenspitze; die Umgebung des Mundes und das Kinn bleiben mehr frei. An der Stirne bis zur behaarten Kopfhaut reichend, finden sich graugrüne ziemlich festhaftende Schuppen. Neben reichlicher Zahl von braunen Flecken sieht man auch kleine, ca. stecknadelkopfgroße, weiße Stellen und vereinzelte, unscharf abgegrenzte blaßrote Maculae. Insbesondere gegen die Haargrenze zu fällt eine Erweiterung der Follikel auf. Die Follikelmündungen sind mit gelblichen, kleinen Hornpfropfen erfüllt. Die Affektion reicht nach abwärts bis über den Augenbrauenbogen. Die Ober- und Unterlider sind frei.

An der Nasenwurzel und dem Nasenrücken sind auch Veränderungen wie an der Stirne. Zu beiden Seiten der Schläfen sieht man zahlreiche stecknadelkopfgroße, auffallend lichte Maculae, die leicht unter dem Niveau der Haut gelegen scheinen. Die Haut als solche ist stärker pigmentiert und reichlich mit kleinen, festhaftenden, gelben Schuppen besetzt. Durch dieses Nebeneinander sieht die Haut wie gesprenkelt aus. Nasenwärts nehmen die Veränderungen an Intensität ab, und hier sind die Schuppenauflagerung und Pigmentation in Gruppen angeordnet, so daß eine netzförmige Zeichnung zustande kommt. Auch blaßrote Fleckchen sind an dieser Stelle zahlreich. Am Nasenrücken besteht geringe Ab-

schuppung und Pigmenthäufung. An der Nasenspitze tritt wieder die follikuläre Hyperkeratose mehr in den Vordergrund.

Die Umgebung des Mundes scheint fast vollständig frei. Die Affektion verliert sich allmählich am unteren Rande des Unterkiefers. An den Ohrmuscheln besteht eine leichte Rauigkeit, insbesondere am Rande und an den Ohrläppchen. Der Hals ist bis auf einen schmalen Streifen in der Gegend des Sternocleidomastoideus frei. Insbesondere sind die Beugungsfalten und Furchen frei von Erscheinungen. Die Veränderungen, die wir über dem Sternocleidomastoideus finden, bestehen aus kleinsten braunen Knötchen, die minimalste Schuppenbildung aufweisen.

Die Mundschleimhaut ist frei. Das Lippenrot zeigt dunkle Färbung und man sieht auch hier auffallende Trockenheit. Gegen die Schleimhaut zu hören die Veränderungen auf.

Der Stamm der Pat. ist frei von Erscheinungen. Die vordere Achselfalte ist etwas stärker pigmentiert. Eine mehr gleichmäßige dunkle Verfärbung zeigen die Oberarme beiderseits. Die Haut fühlt sich hier auffallend trocken an.

In der Ellenbogenbeuge findet man beiderseits circumscribed bis linsengroße, weiße Maculae. Die Haut an diesen Stellen zeigt keine Zeichen von Atrophie. Dazwischen sieht man kleine, follikuläre blaßgelbe Knötchen, die in der Mitte wieder einen kleinen dunklen Pfropf zeigen.

Hohlhände und Handrücken, ebenso wie Finger sind frei. Über den Knien stärkere Schuppenbildung, am Oberschenkel ein leichter Lichen pilaris.

Pat. kommt im Februar 1919 wieder an die Klinik und gibt an, daß sie seit ihrer Entlassung aus dem Spital im Februar 1918 nichts unternommen habe.

Nunmehr bietet sich folgender Befund: Das Krankheitsbild zeigt wesentliche Besserung, vor allem fehlen die in der Krankengeschichte beschriebenen Schuppen im Gesicht vollkommen, auch die Erweiterung der Follikeltrichter ist nicht mehr nachweisbar. Die rote Komponente fehlt fast vollkommen und das Gesicht erscheint nur etwas intensiver gebräunt, besonders an den Wangen und am Nasenrücken. In dieser mehr gebräunten Haut findet man zahlreiche, zum Teil konfluierende, stecknadelkopfgroße, weiße Fleckchen ohne Zeichen von Atrophie, nur in der Schläfengegend sind noch zum Teil braune Flecke, die ganz geringgradige Schuppen haben. Von da erstrecken sich die Veränderungen seitwärts in die behaarte Kopfhaut. An den unteren Seitenpartien der Wangen, unmittelbar vor dem Ohr findet sich Braunfärbung und nasenwärts eine flaumige Behaarung, die bis über den Unterkieferwinkel sich erstreckt. Die Veränderungen sind beiderseits gleich. Der Hals, Kinngegend, Oberlippe, zeigen normale Beschaffenheit.

An den oberen Extremitäten ist nur an der Streckseite stärkere Pigmentierung als an den Beugeseiten. Einzelne Efflorescenzen lassen sich daselbst nicht beobachten. An den Haaren sind vereinzelte manschettenartige Umscheidungen. — Der Körper ist frei.

Fall 12. A. E. 42jährige Geschäftsfrau.

Anamnese: Die Patientin geht nur ihrer häuslichen Beschäftigung nach. Die Affektion besteht seit 1 Jahr. Pat. war immer in Wien und hat während der ganzen Kriegszeit das Wiener Brot gegessen. Eine Salbe hat Pat. nie verwendet, nur zeitweise machte sie sich Dunstumschläge mit Wasser.

Stat. praes.: Das Gesicht zeigt besonders an den Seitenpartien der Wangen, geringeren Grades an den unteren Partien der Schläfen intensive Schwarzfärbung, auch die übrigen Gesichtspartien sind etwas stärker pigmentiert. Nach abwärts reicht die Verfärbung bis an die Halspartien. Insbesondere an den Stellen der stärksten Verfärbung ist diese mehr fleckförmig und setzt sich aus kleinen un-

regelmäßig begrenzten Maculae zusammen. Auch einzelne kleine weiße Fleckchen sind wahrnehmbar. Desquamation fehlt vollständig.

Die behaarte Kopfhaut bei der Pat. ist vollständig frei und auffallend blaß. Ohrmuschel, Nase, Glabella sowie Kinn, Oberlippe, Unterlippe und Augenlider sind frei; Mundschleimhaut ist frei. Während an den Seitenpartien des Gesichtes die einzelnen Fleckchen miteinander reichlich konfluieren und der Farbenton stellenweise livides Rot darstellt, findet man am Hals braune Fleckchen von unter Stecknadelkopf- bis Stecknadelkopfgröße. Diese Fleckchen stehen disseminiert, nur an manchen Stellen sind sie halsbandartig zu zarten Streifen aneinandergereiht. Mit dem Kragenauschnitt verlieren sich die Erscheinungen ziemlich plötzlich. Am Halse selbst sind sie sowohl an der Vorderseite, als auch an den Seitenpartien ziemlich gleichmäßig, direkt über der Wirbelsäule in etwas geringerer Anzahl.

Am Körper findet man an der Pat. nur in der vorderen Achselfalte kleine, kaffeebraune Fleckchen, ebenso in der Kleiderbundgegend. Der übrige Körper ist frei von Erscheinungen.

Befund am 16. Januar 1919: Der Zustand der Patientin hat sich seit der letzten Besichtigung, Februar 1918, nicht wesentlich geändert. Pat. gibt an, daß vorübergehend eine stärkere Verfärbung an den Händen aufgetreten sei, die jetzt wieder abgeblaßt ist; auch im Gesicht, meint die Pat., hat die Schwarzfärbung zugenommen. Pat. wäscht sich und hat sich immer mit der gewöhnlichen K.V.-Seife gewaschen.

Die Wangen sind am stärksten verändert, schmutzig braun verfärbt, oberhalb des Augenbrauenbogens, an den Schläfen ist der Farbenton etwas lichter. Schuppenbildung ist an den Wangen nicht zu sehen, ebenso ist die Rotfärbung fast gänzlich geschwunden. Das ganze Gesicht hat eine zarte, flaumartige Behaarung. An der Stirn sieht man Veränderungen in geringer Intensität, sie nehmen gegen die Stirnhaargrenze rasch ab. An der Stirn ist eine ganz geringe Desquamation. Am Hals, wie in der Krankengeschichte vermerkt, finden sich einzelne Fleckchen, an Zahl haben sie vielleicht ebenso wie an Tönung zugenommen.

Eine Progredienz an den Brüsten oder im Nacken ist nicht zu konstatieren. Die Achselhöhle ist etwas dunkler pigmentiert, einzelne Fleckchen sind hier nicht mehr nachweisbar. Am Oberarm finden sich angrenzend an die vordere Achselfalte bis linsengroße Stellen, über denen die Haut einen leicht atrophischen Charakter aufweist. (Pat. hat vor 20 Jahren 98 kg gewogen.) Einzelne Fleckchen sind noch in der Kleiderbundgegend zu sehen.

Die Hände erscheinen an der Streck- und Beugeseite intensiv pigmentiert, die Färbung nimmt proximalwärts ab und verliert sich in der Gegend des Ellenbogengelenks.

Fall 13. H. Schw., 62 Jahre alt. Lehrerswitwe.

Anamnese: Die 62jährige Patientin lebte in letzter Zeit ständig in Wien. Bis auf eine Hautaffektion in der Jugend, die angeblich mit Bromgenuß in Zusammenhang stand, stets von Hauterscheinungen frei. Affektion begann im Sommer 1917 mit starkem Jucken an der Kopfhaut und an den Armen. Gleichzeitig mit dem Jucken trat eine Rötung der behaarten Kopfhaut auf. Pat. verwendete Klettenwurzelöl und Frostsalben. Bald hernach bemerkte Pat. zarte Abschilferung der Haut, dann fleckige Pigmentation.

Stat. praes.: Das ganze Capillitium ist blaßrot verfärbt, mit kleinlamellösen, gelblich weißen, ziemlich fest haftenden Schuppen bedeckt. An den Haaren findet man, verschieden weit von der Kopfhaut entfernt, ziemlich reichlich Schuppen, die das Haar manschettenartig umgeben, nicht abklopfbar erscheinen, am Haar leicht verschieblich sind. Stirnwärts setzt die Schuppenbildung ziemlich scharf ab. Die

Stirne selbst, vorwiegend an den *Tubera frontalia* sowie die Seitenpartien der Schläfen, zeigen ein fleckiges Aussehen. An diesen Stellen ist die Färbung kaffeebraun und weiß gesprenkelt. Die rote Komponente ist nur sehr gering ausgesprochen, während gegen die Ohren zu die Rötung mehr vorherrscht. Nach abwärts reicht sie ungefähr bis an den Rand des Ohrfläppchens. An der Stirne sieht man weißlich gefärbte, hirsekorngroße, grauweiße Knötchen, die flach prominent sind, dazwischen auffallend weiße Stellen, die leicht atrophisch erscheinen und ca. stecknadelkopfgroß sind. Dazwischen eingestreut sind ebenso große kaffeebraune Flecken ohne Desquamation an der Oberfläche. Gegen die Ohren zu sind die Pigmentflecke geringer, es überwiegen hier gerötete Stellen und kleine ektasierte Gefäße. Die weißen Stellen scheinen auch hier etwas unter dem Niveau. Das übrige Gesicht ist frei von Erscheinungen.

Im Nacken der Pat. findet sich ebenfalls starke Pigmentation, und hier sieht man zahlreiche kleinste, blaßrote Knötchen, die follikulär gestellt sind, im Zentrum einen kleinen Hornpfropf tragen. Beim Darüberstreifen hat man das Gefühl der Rauheit nur in ganz geringem Grad (als dürfte man über eine Bürste fahren).

Nach abwärts erstreckt sich die Affektion ungefähr bis zur Tiefe des Hemdausschnittes.

Der übrige Körper der Patientin ist ziemlich frei, nur an den Streckseiten der Extremitäten und zum Teil auch an den Beugeseiten ungefähr bis in die Mitte des Unterarmes reichend, ist die Haut trocken und zeigt fleckenförmige Verfärbung. In der Cubita und in der Axilla finden sich zahlreiche, nur ganz wenig prominente Knötchen mit Hornpfropfen. Die Farbe dieser Knötchen ist die der normalen Haut.

Im Dezember 1918 kam Pat. wieder an die Klinik und es wurde konstatiert, daß sich das Bild seit März 1918 wesentlich verändert hat. Das Capillitium ist nur leicht gerötet, jedoch ohne Schuppen; die Haare sind ebenfalls ohne Auflagerungen. Das Gesicht zeigt normale Beschaffenheit, Veränderungen finden sich nur in geringem Grade in der Mitte der Stirn und an der Stirnhaargrenze; diese nehmen schläfenwärts an Intensität zu und erreichen fast den Augenbrauenbogen. Im Nacken sieht man einige ephelidenartige Pigmentierungen. Ebenso sieht man noch die Haut verändert zu beiden Seiten der Ohrmuscheln. Es finden sich hier zahlreiche, auffallend weiße Fleckchen, während die Umgebung nur in ganz geringem Grade und nur partienweise, insbesondere vor den Schläfen etwas stärker pigmentiert erscheint. Die weißen Fleckchen glänzen etwas stärker, zeigen aber durchaus keine Zeichen der Atrophie. Die Extremitäten sind vollständig frei, die Achselfalte ist frei, zeigt nur in ganz geringem Grade diffuse Pigmentierung. Stärker pigmentiert ist die Haut an den Kontaktstellen zwischen Mamma und Thorax; an der Peripherie löst sich diese mehr gleichmäßige Pigmentierung in kleine, stecknadelkopfgroße Fleckchen auf. Der Farbenton ist wesentlich abgeblaßt gegenüber dem Zustande im März. Die Rötung ist auch vollständig geschwunden, Schuppen sind nirgends nachweisbar.

Fall 14. M. W., 34jährige Köchin.

Anamnese: Affektion begann im März 1918 in der Gegend des linken Auges. Die Affektion breitete sich allmählich über der Wange aus, im Mai trat derselbe Prozeß an der linken Wange auf. Die Pat. ist erst seit Mai in Wien und war vorher 1 Jahr in Lublin.

Stat. praes.: Das Gesicht erscheint besonders an den Seitenpartien der Wangen und in der Gegend der Augenbrauenbogen intensiv braun verfärbt, die Haut der Stirne, der Nase und des Kinns zeigt fleckiges Aussehen. Die Stirnfalten erscheinen ausgespart. Am behaarten Kopf verliert sich die Verfärbung ziemlich plötzlich. Außer geringer Desquamation am Capillitium (Seborrhöe) finden

sich an der behaarten Kopfhaut und an den Haaren keine pathologischen Erscheinungen.

Nach abwärts reicht die Verfärbung, allmählich an Intensität abnehmend, ungefähr über das Manubrium sterni. Die verfärbte Zone entspricht dem Ausschnitt einer Bluse. Ohrwärts ist ein schmaler, stark behaarter Streifen fast pigmentfrei, unmittelbar dahinter vor dem Ansatz der Ohrmuschel ist ein ca. 1 cm breiter, intensiv brauner Streifen, der mit der Spitze des Ohr läppchens etwa abschneidet. An den stärkst veränderten Stellen über der Wange ist die Verfärbung mehr gleichmäßig, in den mittleren Partien am Rande sind die Fleckchen einzelstehend ca. stecknadelkopfgroß; der Farbenton ist bronzebraun. Die Follikel erscheinen allenthalben etwas erweitert und mit graugrünen Pfröpfchen besetzt. An der Stirne sind die Fleckchen disseminiert, vorwiegend stecknadelkopf-, jedoch auch vereinzelt linsengroß.

An der Nase ähnliche Veränderungen wie an der Stirne, die Gegend der Nasolabialfalte erscheint ebenso wie der seitliche Nasenflügel frei; intensivere Färbung beginnt erst ungefähr 1 cm vom inneren Augenwinkel beiderseits. Die Umgebung des Mundes, die Lippen, ebenso wie die Mundschleimhaut sind frei. Die Ohrmuschel als solche erscheint nur etwas intensiver gefärbt, ohne Erweiterung der Follikel. Der Hals und die oberen Partien des Stammes sind ebenfalls mehr gleichmäßig gebräunt, doch im Farbenton bedeutend blasser als die früher geschilderten Hautpartien im Gesicht. Am Stamm findet man nur eine etwas stärkere Pigmentierung in der vorderen Axillarfalte, der übrige Stamm erscheint frei.

Die Injektion von Dopa 1 : 100 in die Brustwarze, sowie in die gebräunte Zone im Nacken hat keine stärkere Pigmentierung zur Folge. Probeexcoision am 5. Juli aus der Gegend vor dem rechten Ohr, Heilung p. p.

Stat. praes. am 23. Januar 1919, ca. 6 Monate nach dem ersten Spitalsaufenthalt: Die Verfärbung hat keinen Fortschritt gemacht; was die Ausbreitung betrifft, so ist der heutige Befund mit dem Befund vom Juli 1918 identisch. Die Verfärbung ist an den Wangen am stärksten, an der Stirne nur geringgradig. Abgeblaßt ist nur die Ohrmuschel beiderseits. Als different von dem früheren Befund ist hervorzuheben, daß die Hautoberfläche an den Wangen, an der seitlichen Augenbrauengegend bis zum oberen Augenlid, ebenso, wenn auch in geringem Grade, die Stirne, eine leichte Desquamation aufweist. Die Schuppen sind sehr zart und weiß. Die Erweiterung der Follikel und die Füllung der Follikel mit Pfröpfen ist vollständig geschwunden. Von Behaarung ist bei der Pat. an den befallenen Partien nichts zu bemerken. Eingesprengte, weiße, unterstecknadelkopfgroße Fleckchen insbesondere an den Seitenpartien der Wangen zeigen durchaus keine Zeichen von Atrophie. Leichtere Bräunung der Achselfalte besteht noch. — Die mit Dopa injizierten Stellen nicht kenntlich.

Fall 15. A. Sch., 52 Jahre alt, Haushalt.

Anamnese: Affektion begann vor $1\frac{1}{2}$ Jahren mit Jucken der Kopfhaut. Der Juckreiz trat später auch am Stamm, insbesondere am Rücken und in der Bauchgegend auf. Pat. wurde bisher mit Borsalbe und Salicylspiritus behandelt. Sie ist in letzter Zeit ständig in Wien gewesen und hat das Wiener Brot gegessen.

Stat. praes.: Das Gesicht der Pat. ist frei, befallen erscheinen nur die der Haargrenze zunächstliegenden Anteile der unbehaarten Gesichtshaut und die Ohrmuscheln. Die Gegend über den Tubera frontalia erscheint insbesondere stärker pigmentiert. Die Verfärbung ist eine mehr gleichmäßige und verliert sich, rasch an Intensität abnehmend, ungefähr daumenbreit über den Augenbrauenbogen.

Gegen den Haaransatz zu überwiegt die Rotfärbung, ebenso ist die gesamte Kopfhaut in geringem Grade gerötet und ziemlich reichlich mit kleinlamellösen,

ziemlich festhaftenden Schuppen bedeckt. Die Haare zeigen in einer Entfernung von 1—5 cm von der Kopfschwarte, besonders an der Schläfe und hinter den Ohren manschettenartige Umscheidungen von ca. $\frac{1}{2}$ bis 1 mm Länge. Diese liegen konzentrisch um das Haar, sind nicht abklopffbar, aber am Haar doch leicht verschiebbar. Die Schuppenbildung verliert sich hinter dem Ohr mit der Behaarung, die unbehaarte Haut hinter der Ohrmuschel ist stärker gerötet. Die Ohrmuschel insbesondere am oberen Rand ist leicht bräunlich verfärbt und zeigt zahlreiche, erweiterte Follikel, die graugrüne Pfröpfe tragen.

Im Nacken fühlt sich die Haut rau und trocken an, die Hautfelerung tritt deutlich hervor und man sieht zahlreiche, gelbe, follikuläre Knötchen mit kleinen Hornpfröpfchen. In der Gegend des Sternocleidomastoideus ist eine stärkere, kleinfleckige Pigmentierung, im allgemeinen ist die Haut auch hier mehr gleichmäßig gebräunt, an der vorderen Seite sind die Follikel deutlich hervortretend und ziemlich reichlich mit kleinen Hornstacheln versehen; beim Darüberstreichen fühlt sich die Haut rau an.

Unterhalb der Brust bis gegen den Nabel zu sind gleichfalls reichlich follikuläre Knötchen, gelblichbraun gefärbt, den früheren am Rücken beschriebenen gleichend und nur mit geringeren Hornstacheln. Deutliches Hervortreten follikulärer Knötchen an der vorderen Axillarfalte. Im Zentrum abermals kleinste, schwärzliche Einlagerungen.

Die Haut an den oberen Extremitäten ist frei bis auf eine stärkere, ephelidenartige Pigmentierung an der Streckseite des Unterarmes. — Mundschleimhaut und Zunge sind frei von Erscheinungen.

Auf Injektion von 5 Teilstrichen (1 : 100) Dopalösung in die Haut der rechten Halsseite und im Warzenhof erfolgt keine Pigmentierung.

Fall 16. V. S., 28jährige Stepperin.

Anamnese: Affektion begann vor 2 Monaten mit Jucken und Rötung vor dem rechten Ohr. Pat. hat zuerst Spiritus, dann Salbe, zum Schluß wieder Spiritus therapeutisch verwendet. Sie war immer in Wien und ißt das Wiener Brot.

Stat. praes.: Es finden sich im Gesicht der Pat. verschieden große, zum Teil konfluierende braune Flecken, neben diesen sieht man auch mehr gleichmäßig sich verteilende intensive Bräunung, in die weiße Flecken eingestreut sind. Stellenweise ist der Farbenton der dunklen Flecken mehr lividot. Am meisten befallen sind die Seitenpartien der Wange vor dem Ohr. Gegen die Nasolabialfalte zu nehmen die Erscheinungen an Intensität ab, der Nasenflügel zeigt normale Haut, die mittleren Teile der Nase sind ebenso wie die Seitenpartien der Nasenwurzel mit scharfer Aussparung der inneren Augenwinkel und Augenlider stärker gebräunt.

Die Oberlippe zeigt auch ähnliche Veränderungen wie die Nase, mit dem Lippenrot verliert sich die Pigmentierung. Das Kinn zeigt normale Haut, nur an den Seitenpartien findet sich unregelmäßig abgegrenzt braunrote Verfärbung. Unterhalb des Unterkieferrandes ist die Haut bräunlich gefärbt und sind hier stecknadelkopfgröße, zum Teil einzelstehend, zum Teil konfluierend, intensiv braune Fleckchen eingesprengt.

Am Ohr treten die Veränderungen stärker hervor. Am Ansatz der Ohrmuschel gegen die behaarte Kopfhaut zu, setzt die Braunfärbung scharf ab, ebenso hinter der Ohrmuschel. Die Ohrmuschel ist als solche gelbrot gefärbt und zeigt im oberen Anteil leichte Schuppenbildung. Hinter dem Ohr löst sich die mehr gleichmäßige Verfärbung ungefähr 1 cm hinter dem Ansatz der Ohrmuschel wieder in einzelne Fleckchen auf.

Die Stirne zeigt über den Tubera frontalia und an der Stirnhaargrenze intensive braune Fleckchen. Gegen die behaarte Kopfhaut, die fast frei von Erscheinungen

ist, grenzt sich die Affektion sehr scharf ab. Nur wenig Haare zeigen insbesondere hinter der Ohrmuschel kleine manschettenartige Umscheidungen.

Am Hals sind die Hautpartien über dem Sternocleidomastoideus stärker pigmentiert, daselbst finden sich auch kleinste follikuläre Knötchen, die beim Darüberstreichen eine eigentümliche Rauigkeit der Haut bedingen. Nach abwärts zu nehmen die Veränderungen ziemlich rasch ab und verlieren sich an den unteren Partien des Halses vollständig. Die Mundschleimhaut ist frei.

Die Haut am Stamm trägt insbesondere über der Wirbelsäule, an den Seitenpartien der Brust unterhalb der Mamma kleine, follikuläre, gelbbraune Knötchen mit graugrünen Hornpföpfen. Ebensolche Knötchen finden sich am Oberarm, die Follikel treten auch stellenweise deutlich hervor.

Am Unterarm finden sich Knötchen besonders über dem Brachioradialis, an der Hand sind sie scharf auf die Streckseite beschränkt. Einzelne Knötchen sind noch über den Endphalangen. Die Hohlhand ist vollständig frei. Die Veränderungen sind an beiden Händen ganz gleich.

An den unteren Extremitäten besteht Lichen pilaris.

Stat. praes. am 21. Januar 1919: Wesentliche Veränderungen seit der Besichtigung im Juli 1918 sind nur insofern, als die Desquamation vollständig verschwunden ist. Die Verfärbung hat an Intensität vielleicht etwas zugenommen. Die Lokalisation ist noch ebenso wie damals, Ausbreitung peripherwärts ist nicht nachzuweisen. Die Hyperkeratose des Capillitium ist verschwunden. Dagegen ist fingerbreit unterhalb des linken Augenbrauenbogens eine Gruppe von follikulären, kleinen blassen, gelben Knötchen, die allenthalben zentral graugrüne Pfropfen tragen, neu hinzugekommen. Auffallend sind ganz zarte Lanugohaare an der Stirne, zwei Finger breit gegen die Augen vorrückend, an den Seitenpartien der Wange und an der Oberlippe. Die Schleimhäute sind frei.

Die Veränderungen am Stamm sind fast gänzlich geschwunden. Veränderungen an den oberen Extremitäten sind in der früher beschriebenen Lokalisation in Form von follikulären, kleinsten Knötchen mit zentralen Hornpföpfen.

Am Ringfinger der rechten Hand über der Grundphalanx finden sich neben kleinen Knötchen auch Haare, ebenso über der Grundphalanx sämtlicher Finger der linken Hand.

Fall 17. A. D., Beamtin, 38 Jahre.

Anamnese: Pat. gibt an, immer in Wien gewesen zu sein, sie bemerkte die ersten Veränderungen im August 1918. Nach Sonnenbestrahlung wird Pat. angeblich nicht braun, sondern es tritt nur starkes Jucken auf. Im August 1918 trat, wie Pat. meint, im Anschluß an starke Sonnenbelichtung Juckreiz im Gesicht auf, dem vorübergehend an Nase und Wangen Braunfärbung folgte. Erst dann verwendete Pat. über Anraten ihres Arztes nachts eine Salbe. Zweimal hat Pat. die Salbe angewendet, welche sich nur sehr schwer und mit Benzin unter starkem Reiben von der Haut entfernen ließ. Da hierauf eine lebhaftere Entzündung aufgetreten war, so wurden Pat. ärztlicherseits Umschläge empfohlen. Nach 14 tägiger Applikation der Umschläge folgte wieder Salbenbehandlung. Seit 1 Monat verwendet Pat. nur Spiritus.

Stat. praes.: Befallen ist nur das Gesicht, die Kopfhaut ist vollständig frei. Die Affektion setzt scharf an der Stirnhaargrenze ab. Die Haut der Stirn ist bräunlich verfärbt, beim Darüberstreichen auffallend rau. Bei näherer Betrachtung sieht man fast sämtliche Follikel erweitert und die Follikeltrichter besetzt von graugrünen Massen, in den Hautfalten sind die Erscheinungen an Intensität geringer. Augenbrauenbogen und Glabella sind wesentlich verändert, Nasenrücken, Nasenflügel und Nasenspitze zeigen lebhaftere Rötung und Zunahme der Follikeleinlagerungen an Größe. Oberes und unteres Augenlid scheinen ausge-

spart, die mehr vorspringenden Partien der Wangen sind leicht rot verfärbt und die Follikeltrichter wieder mit früher beschriebenen Pfröpfen besetzt. Die Affektion setzt scharf in der Nasolabialfalte ab.

Gegen die Seiten zu erscheint die Haut vor den Ohrmuscheln, die Ohrmuscheln selbst und die Haut hinter den Ohrmuscheln in den Krankheitsprozeß einbezogen. Während an allen anderen Partien Schuppenbildung nicht nachweisbar ist, sieht man an den Ohrläppchen kleine, gelbliche, ziemlich fest haftende Schuppen. Oberlippe und Unterlippe sind fast vollständig frei, in geringem Grade befallen scheinen die prominenten Stellen des Kinns.

Alter, Beruf.

Vor allem ist hervorzuheben, daß die Melanose Riehl zu den seltenen Dermatosen gezählt werden muß, da wir in der sehr frequentierten Ambulanz unserer Klinik — es dürfte die Zahl der in der Ambulanz neu erschienenen Patienten im Verlaufe des Jahres 1917/1918 mit 50000 wohl nicht zu hoch angesetzt sein — nur 15 Fälle von Melanose Riehl beobachten konnten. Die restlichen beiden Fälle entstammen der Privatpraxis meines Chefs und wurden zur genauen Beobachtung an die Klinik gewiesen. Es ist daher sehr begreiflich, daß Fachkollegen, die über geringes Material verfügen, nur ganz vereinzelt Fälle von Melanose Riehl sahen und da sie sich nur aus der Literatur orientieren konnten, leicht Gefahr liefen, ähnlich aussehende Erkrankungen mit der Melanose Riehl zu konfundieren. Wer aber das Bild einmal gesehen hat, dem prägt es sich so ein, daß ihm eine Verwechslung mit andern pigmentreichen Affektionen wohl nicht unterlaufen wird. Als Beweis dafür sei angeführt, daß unmittelbar im Anschluß an die erste Vorstellung der Fälle von Riehl in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft (Sitzung vom 24. V. 1917) Groß und Nobl erwähnten, daß sie ähnliche Erkrankungen wohl in der letzten Zeit öfter gesehen hätten, sich jedoch über die auslösende Ursache nicht klar werden konnten.

Im Gegensatz zu der Seltenheit der Melanose Riehl sehen wir reichlichst die verschiedenen, oft mit Pigmentierungen einhergehenden Schädigungen durch Einwirkung äußerer Noxen wie Teeracne, Schmier-öldermitiden, Aene artificialis; bei Metallarbeitern ist deren gehäuftes Auftreten ja mit der Heranziehung von unzähligen Arbeitskräften zur Metallverarbeitung und Munitionserzeugung einerseits, andererseits mit der mangelhaften Bereitung und Verunreinigung der verschiedenen Öle, Salbengrundlagen und ähnlichen Substanzen erklärbar.

Nach dem Geschlecht entfallen von unseren 17 Fällen 13 auf Frauen, je 2 auf Männer und Kinder. Beruflich gehören die Patienten den verschiedensten Klassen an, unter den beiden Männern privatisierte der eine, der andere war Vertreter in verschiedenen Branchen. Die Frauen hatten vorwiegend nur häusliche Beschäftigung. Dem Lebens-

alter nach waren 2 im kindlichen Alter, 3 standen im 3. Dezennium, 4 im 4., 2 im 5. 1 im 6., 2 im 7. und 1 sogar im 8. Dezennium.

Mit Rücksicht auf die Seltenheit der Dermatose scheint es uns auch recht gewagt, Schlüsse zu ziehen, die sich auf die Bevorzugung eines bestimmten Geschlechtes oder bestimmter Altersklassen erstrecken. Da unsere beiden ersten Fälle Männer betrafen, so wäre die Annahme naheliegend gewesen, daß Männer häufiger befallen werden. Es kamen aber in der folgenden Zeit durchwegs Frauen und vereinzelt Kinder zur Beobachtung.

Wenn Scholtz die Melanose nie bei Soldaten gesehen hat, so dürfte dies nur einem Zufall zuzuschreiben sein. Ein ebensolcher zufälliger Befund ist es, wenn Arning die Affektion im Klimakterium sowohl bei Männern als auch bei Frauen ausschließlich findet und auf Grund seines Materials diesen physiologischen Alterserscheinungen besondere Bedeutung beimißt. Unter unseren Kranken finden sich recht jugendliche Individuen. Auch Saalfeld sah die Affektion bei Patienten, die vom klimakterischen Alter weit entfernt waren. Wir können bei unseren Fällen weder in bezug auf Alter noch Geschlecht ein konstantes Verhalten finden und möchten daher annehmen, daß die Schlußsätze dieser Autoren, da sie auf geringer Zahl von Beobachtungen basiert sind, keine allgemeine Geltung finden können. Wir müssen im Gegenteil sagen, daß weder Alter noch Beruf irgendwelche Begünstigung für das Auftreten der Melanose schafft.

Ätiologie.

Was die Ursache der Erkrankung betrifft, so haben die in dieser Richtung angestellten Versuche bisher kein verwertbares Resultat ergeben. Jedenfalls aber sind, wie Riehl abermals auf der Berliner Dermatologen-Tagung betonte, von außen einwirkende Reizmomente auszuschließen. Erkrankungen, bei denen ätiologisch Teer, Seifen, Paraffin-einwirkung in Betracht zu ziehen sind, unterscheiden sich trotz weitgehendster Ähnlichkeit doch schon klinisch von der Melanose Riehls und sind außerdem wegen der bekannten Ursache den Hautschädigungen durch Kriegersatzmittel beizuzählen. Der Annahme Riehls, daß mit Nahrungsmitteln die schädlichen Substanzen zugeführt werden, schlossen sich eine Reihe von Dermatologen an. Während Riehl in den für Brotbereitung herangezogenen Ersatzstoffen das schädigende Agens vermutet, zieht Blaschko den Kreis der in Betracht kommenden Nahrungsmittel weiter und lenkt die Aufmerksamkeit auf die verschiedenen, zur Margarinebereitung verwendeten Ersatzstoffe. Gegen die von Riehl geäußerte Möglichkeit, daß eine dem Dopa Bloch nahestehende Substanz die Veränderungen auslöse, führt Scholtz an, daß in Erfurt, wo die Puffbohne, aus der das Dopa zu gewinnen sei, auch

in Friedenszeiten genossen würde, eine ähnliche Affektion nicht beobachtet wurde. Ein durch längere Zeit an der Klinik mit der Puffbohne angestellter Fütterungsversuch blieb gleichfalls ohne Erfolg. Für eine Reihe von Fällen erkennen auch Galewsky und Hoffmann eine alimentäre Ursache an, ohne sich näher über das Nahrungsmittel, noch die in demselben enthaltenen Substanzen zu äußern.

Ein Moment, das für die Annahme Riehls spricht, liegt in dem zeitlich beschränkten Auftreten der Erkrankung. 12 von den 17 Patienten verlegen den Beginn des Leidens in den Zeitraum von Mai 1916 bis Mai 1917. Diese zeitliche Begrenzung des Auftretens der Melanose Riehl ist am besten damit zu erklären, daß einzelne Ersatzstoffe immer nur eine bestimmte Zeitdauer, bis eben der Vorrat erschöpft war, in Verwendung standen. Ziemlich allgemeine Anerkennung hat die Auffassung gefunden, daß die Einwirkung der unbekannten Substanz in engen Zusammenhang zu bringen ist mit den ultravioletten Strahlen des Lichtes.

Während jedoch die eine Gruppe die toxische Substanz als Sensibilisator anspricht, wird von Blaschko das Licht als Sensibilisator bezeichnet und können ebenso wie durch die Lichtstrahlen auch durch mechanische Irritation, wie Reibung usw. die unbekannten Substanzen zur Wirksamkeit gebracht werden. Auch Reiz durch Seborrhöe soll, wie Scholtz findet, gleich der Lichtwirkung das Auftreten der Melanose begünstigen. Die Frage, inwiefern die einzelnen Symptome der Melanose das Vorhandensein von Seborrhöe vortäuschen können, wird im Kapitel der Differentialdiagnose ausführlicher erörtert werden. Es soll nur vorweggenommen werden, daß sich die Wirkung der unbekannten Noxe nicht nur auf die reichliche Pigmentbildung erstreckt, sondern daß sie auch zu einer, wenn auch geringen follikulären Hyperkeratose führen kann. Mechanische Irritation, ebenso wie Seborrhöe mag für die Auslösung des Krankheitsbildes in wenigen Fällen verantwortlich zu machen sein, im allgemeinen aber ist der Einfluß des Lichtes an erster Stelle zu nennen. Es zeigt in dieser Hinsicht die Melanose Riehl Ähnlichkeit mit dem Xeroderma pigmentosum, wobei aber hervorzuheben ist, daß die behaarte Kopfhaut, eine vor Sonnenstrahlen geschützte Stelle, bei letztgenannter Erkrankung sehr selten Krankheitserscheinungen aufweist, bei der Melanose fast immer mitbetroffen ist.

An dieser Stelle sollen auch die Beobachtungen von Kaupé, Klose und Stoeltzner erwähnt werden, da sie zeigen, daß auf bestimmter, alimentärer Basis Verfärbungen der Haut unter Lichteinwirkung zustande kommen können. Sie fanden bei Säuglingen, die mit Mohrrüben gefüttert wurden, eine eigentümliche gelbe Verfärbung der den Lichtstrahlen ausgesetzten Hautpartien. Schüssler konnte eine solche auch bei Erwachsenen nach Genuß von Mohrrüben beobachten. Wenn

auch diese Verfärbungen mit der Pigmentbildung durchaus nicht zu identifizieren sind, so zeigen sie doch den Einfluß, den die Lichtstrahlen auf verschiedene Veränderungen der Haut ausüben können.

Wenn wir alle Momente, die ursächlich in Betracht kommen können, berücksichtigen, so haben wir mit Sicherheit eine innere Einwirkung anzunehmen. Nur eine solche kann in genügender Weise die klinischen Eigentümlichkeiten, die fleckförmige Anordnung, die Auflösung in kleine Maculae an den Randpartien usw. aufklären. Die alimentäre Basis scheint durch das zeitlich beschränkte Auftreten der Erkrankung, sowie durch Verfärbungen, die bei bestimmten Nahrungsmitteln sich entwickeln, am besten gestützt.

Der Umstand, daß bei Annahme von alimentärer Noxe viel mehr Individuen von der Melanose Riehl befallen sein müßten, ist nur insofern aufzuklären, daß eben neben der gegebenen schädigenden Substanz noch weitere Veränderungen im Organismus selbst vorliegen müssen, bei deren Kombination erst die klinischen Symptome zur Entwicklung kommen können. Vielleicht wäre unter diesen die Ichthyosis zu nennen, die wir in Form des Lichen pilaris, der Xerodermie bei acht Fällen in den Krankengeschichten ausdrücklich vermerkt finden.

Beginn.

Die Veränderungen entstanden bei unseren Patienten mit einer einzigen Ausnahme allmählich im Laufe von mehreren Monaten. Fast stets geben die Patienten an, daß subjektive Beschwerden in Form von Juckreiz schon bei Entstehung der Veränderungen sich bemerkbar machten. Rötung und Schuppenbildung waren die ersten Zeichen, die von den Patienten bemerkt wurden. Nur in einem Falle kam es rascher zur Entwicklung unter lebhaften Entzündungserscheinungen. Wie der Beginn, so erfolgte auch die Ausbreitung der Affektion nur allmählich und blieb die Erkrankung, sobald sie eine gewisse Ausdehnung erlangt hatte, fernerhin stationär.

Lokalisation.

Vor allem zeigen die vorspringenden Anteile des Gesichtes, die seitlichen Partien der Wangen, die Stirne, die stärksten Veränderungen. Fast durchwegs ist aber auch die unbedeckte Haut unmittelbar hinter den Ohren Sitz von intensiven Veränderungen. Der Hals ist an der lateralen Seite meist verändert und sind hier nicht diffuse Verfärbungen, sondern nur eine dicht gedrängte Zahl von verschieden großen, gewöhnlich unterlinsengroßen Fleckchen bemerkbar. Die Zahl der Efflorescenzen nimmt gegen die Medianlinie zu ab, ebenso wird die Zahl rumpfwärts geringer. Ungefähr in einer Linie, die dem Halsauschnitt eines Damenhemdes entspricht, verlieren sich die Erscheinungen.

An den bedeckt getragenen Stellen des Körpers kommt es nur selten zu Veränderungen. Daß aber auch diese befallen sein können, zeigen außer unserer Beobachtung auch die mancher anderer Autoren. Es scheint, daß die Melanose in dieser Hinsicht sich ziemlich ähnlich verhält wie andere Dermatosen, bei denen auch die Lichteinwirkung eine gewisse Rolle spielt. Wie bei dem Xeroderma pigmentosum Kaposi die intensivsten Krankheitserscheinungen wohl im Gesicht und an den Händen auftreten, jedoch auch bedeckt getragene Stellen erkranken können, so ist ein ähnliches Verhalten auch bei der Melanose Riehl zu finden. Eine vor den Sonnenstrahlen relativ geschützte Stelle, die behaarte Kopfhaut, ist im Gegensatz zum Xeroderma pigmentosum bei der Melanose Riehl fast stets mitbetroffen, und zwar erstrecken sich die Veränderungen unmittelbar von der Stirn auf das Capillitium und selten bleibt eine schmale, normale Zone ausgespart. Wenigstens konnten wir dieses von Saalfeld beobachtete Verhalten nur an wenigen Fällen sehen. In der behaarten Kopfhaut sind die seitlichen Partien angrenzend den Schläfen am intensivsten verändert, der Hinterkopf, sowie die Haut des Nackens bleiben stets frei.

An den bedeckt getragenen Stellen sind es vor allem jene, die einer stärkeren Reibung ausgesetzt sind, die Krankheitserscheinungen zeigen. Die vordere Achselfalte, sowie die Gegend des Kleiderbundes erscheinen in den wenigen Fällen, bei denen die nicht belichteten Stellen miterkrankt sind, befallen. Diesen der Reibung ausgesetzten Partien ist auch die nächste Umgebung des Nabels zuzuzählen.

An den Händen lokalisieren sich die Veränderungen an die Streckseiten der Finger, und zwar vorwiegend über der Grundphalanx, weniger schon über den 2. Phalangen, die Haut über den 3. ist fast stets frei.

Symptome.

Die durch die einzelnen Veränderungen gesetzte Entstellung ist in allen Fällen derart hervorragend, daß die Patienten gewöhnlich nur deshalb den Arzt aufsuchen. Das Gesicht zeigt scheckiges Aussehen und die Erscheinungen werden um so auffälliger, als sie sich in besonderer Intensität, wie im letzten Kapitel angeführt wurde, gerade in den hervorragenden Gesichtspartien finden. Bei näherer Betrachtung ergibt sich, daß sich die Veränderungen aus verschiedenartigen Teilsymptomen herleiten.

Am reichlichsten sind fleckförmige Pigmentierungen zu finden. Die Farbe der einzelnen Maculae schwankt von Hell- bis Dunkelbraun; die Efflorescenzen, die fast Linsengröße erreichen, stehen anfangs disseminiert, oft aber so dicht gedrängt, daß später größere diffuse Verfärbungen entstehen; letzteres Verhalten ist vorwiegend im Gesicht, und zwar an den Wangen und an der Stirne zu beobachten. Am Hals

stehen die Fleckchen fast stets in disseminierter Anordnung, sowie an den Rändern selbst ausgebreiteter Herde ein Auflösen in einzelne Maculae sichtbar ist.

Neben den verschiedenen intensiv gefärbten Fleckchen finden sich circumscriphte depigmentierte Stellen, die blässer als die normale Haut scheinen und in scharfem Kontrast zu den dunklen Maculae stehen. Das Bild ist im Beginn der Erkrankung (sowie bei gleichzeitig bestehender Hyperkeratose) durch eine wenn auch nur an wenigen Stellen sichtbare umschriebene Hyperämie, deren Farbenton bläulichrot erscheint und die nirgends die Farbe einer lebhaften Entzündung zeigt, noch auffallender. Diese Hyperämie fanden wir besonders in jenen Fällen, bei denen wir frische Nachschübe genau in ihrer Entwicklung verfolgen konnten. Es zeigte sich, daß die anfangs auftretende Rotfärbung selbst bei peripherer Ausbreitung der Einzelefflorescenzen alsbald verschwand, so daß später nirgends um die Efflorescenzen ein roter Hof nachweisbar war, wie wir einen solchen bei artifiziellen Entzündungen fast nie vermissen.

Die Anordnung der Fleckchen ist vorwiegend follikulär. In gleicher Weise ist auch die Hyperkeratose, wenn sie überhaupt vorhanden ist, insbesondere an den Follikel gebunden, und man sieht die einzelnen Follikeltrichter erweitert und mit gelblichgrauen comedoartigen Pfropfen erfüllt. Die diffuse Hyperkeratose, die oft, aber nicht immer nachweisbar ist, zeigt sich in einer ganz zarten Abschilferung der Haut, so daß diese, wie Riehl anführte, „wie mit Mehl bestäubt“ aussieht.

An den Extremitäten, sowie auch an den bedeckt getragenen Stellen des Körpers tritt gleichfalls die follikuläre Anordnung deutlich in Erscheinung, und hier ist ausschließlich Pigmentvermehrung und fast nirgends Hyperämie nachweisbar.

An den Fingerrücken sind die Follikeltrichter deutlich erweitert und mit Hornpfropfen besetzt. Die Hyperkeratose prävaliert hier sogar meistens über die Pigmentvermehrung. Noch augenfälliger wird die auf den Follikel beschränkte Hyperkeratose in der behaarten Kopfhaut und führt zu einer eigentümlichen Umscheidung der Haare. In verschiedener Distanz von der Kopfschwarte finden sich weiße, längs-ovale Gebilde, die auf Beklopfen vom Haar nicht abzuschütteln sind und die, wie nähere Betrachtung ergibt, zirkulär um das Haar angeordnet



Abb. 2.

sind. Die Größe schwankt zwischen 1—3 mm Länge (s. Abb. 2, S. 461). Unter Lupenvergrößerung erkennt man deutlich, daß die Gebilde, die bei flüchtiger Betrachtung leicht mit Nissen von Kopfläusen verwechselt werden können, sich aus konzentrisch um das Haar angeordneten Hornlamellen aufbauen.

Histologie.

Es wurden in einer großen Zahl von Fällen Probeexcisionen vorwiegend aus den Randpartien vorgenommen. Die Stückchen wurden in steigendem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden z. T. mit Hämalaneosin und z. T. mit Lithioncarmin gefärbt.

In dem mit Hämalaneosin gefärbten Präparat (Prot. Nr. 2798) sieht man in der Höhe des oberflächlichen Gefäßnetzes geringe streifenförmige Rundzelleninfiltrate parallel zur Hautoberfläche angeordnet. Nur in der Gegend der Follikel reicht das Infiltrat als zarter Strang auch in die tieferen Schichten. In der Papillarschicht sind nur einzelne zerstreute Zellen, die an wenigen Stellen kleinere Häufchen bilden. Die Zellen selbst sind ausschließlich Rundzellen mit großem Kern und geringem Protoplasma, nur in geringer Zahl finden sich größere, protoplasmareichere Zellen. Oberhalb der streifenförmigen Infiltrate findet man reichlich Pigment, und zwar ebenfalls in zur Hautoberfläche parallelen Zügen angeordnet. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man grobscholliges, intensiv braunes Pigment, das sich bei genauer Betrachtung aus kleinen Körnchen zusammengesetzt ergibt. In zarterer streifenförmiger Anordnung finden sich ebenfalls Pigmentkörnchen, parallel zur Hautoberfläche gestellt. Der unmittelbar an das Epithel sich anschließende Teil des Coriums enthält nur vereinzelte Pigmentklümpchen. Die Epidermis zeigt keine Abweichung von der Norm. Die Hornschicht erscheint verbreitert, ansonst aber ohne wesentliche Veränderung. Die Verhältnisse des Pigments sind in dem mit Lithioncarmin gefärbten Präparat viel deutlicher zu sehen. Die Pigmentierung ist reichlicher in der Gegend der Follikel, und es finden sich perifollikulär auch Pigmentkörnchen in den tieferen Schichten der Haut. An Intensität nimmt die Pigmentierung gegen die tieferen Schichten der Haut zu rasch ab. Die Pigmentkörnchen setzen größere Schollen zusammen, und diese zeigen gewöhnlich schwanzförmige Ausläufer, z. T. bilden sie auch sternförmige, den Chromatophoren ähnliche Figuren, vorwiegend aber sind kleine, spitzzulaufende Streifen aus Pigmentkörnchen aufgebaut zu sehen. Die kleineren Pigmentkörnchen sind gelb, die großen Pigmentschollen braun gefärbt (s. Abb. 3).

Stärkere Vascularisation, Hyperämie oder Blutung fehlen vollständig. Nur eine geringe ödematöse Durchtränkung der Papillarschicht sowie auch Lockerung im Rete malpighi sind stellenweise nachweisbar.

Ziemlich ähnliche Veränderungen finden sich im mit Hämalan gefärbten Schnitt des Falles 12 (Prot. Nr. 2809). Die Rundzelleninfiltrate sind unregelmäßiger verteilt und erstrecken sich bei diesem Falle auch stellenweise tiefer in die Cutis. Die Pigmentierung findet sich allenthalben in einer Zone, die über den aus kleinen Rundzellen aufgebauten Infiltraten liegt. Auch hier ist das Pigment z. T. in Form größerer Schollen, die wieder aus kleinen Körnchen zusammengesetzt sind, z. T. in unregelmäßigen, mit Ausläufern versehenen Chromatophoren ähnlichen Gebilden nachzuweisen. Die Pigmentierung verläuft in etwas wechselnder Intensität streifenförmig in den oberen Schichten des Corium. Bei beiden Fällen zeigt die Epidermis nur ganz geringen Pigmentgehalt, wie es der Norm entspricht.

Bei der Untersuchung des Schnittes, der dem Fall 14 entstammt (Prot. Nr. 2920), ergaben sich insofern Unterschiede zu den früheren

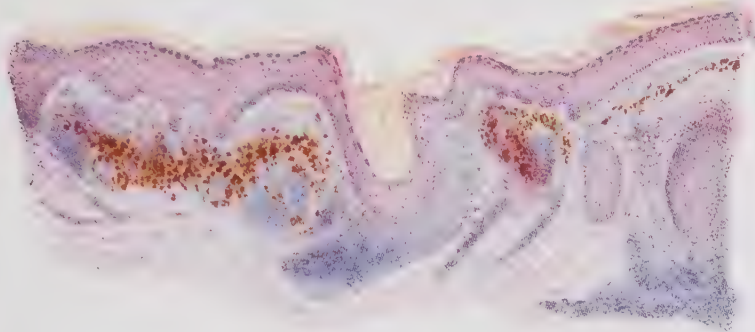


Abb. 3. (Fall 3, B. M.)

Fällen, als hier nicht nur Pigmentierung im Corium, sondern auch in der Basalzellschicht der Epidermis auffallend reichlich vorhanden ist. Die Pigmentierung der subpapillaren Schicht überwiegt aber trotzdem reichlich über die Pigmentierung der Epidermis; zwischen beiden Pigmentzonen erstreckt sich eine schmale, pigmentfreie Zone. Entzündliche Infiltration ist in dem Fall stärker ausgeprägt als in den früheren.

Resümierend ergibt sich also, daß die wesentlichen Veränderungen in das Corium zu verlegen sind. Die Epidermis zeigt annähernd normale Verhältnisse, vor allem fehlt eine irgendwie auffällige Verbreiterung oder andersartige Veränderung, die im Sinn einer Acanthose zu deuten wäre. Die Basalschicht zeigt gewöhnlich keine stärkere Pigmentierung, sondern nur den Pigmentgehalt, wie er normalen Verhältnissen entspricht. Die Braunfärbung ist also offenbar durch die mächtige Pigmenteinlagerung in der subpapillaren Schicht bedingt; für die so häufigen bleigrauen Farbentöne der Braunfärbung ist die Ursache in der Überlagerung durch Zellagen, die als trübes Medium wirken, zu erblicken.

Die wichtigsten pathologischen Veränderungen finden sich im Corium und bestehen in einer reichlichen Ansammlung von Pigment, das z. T. in groben Schollen, z. T. in strangförmiger oder sternförmiger Anordnung aus kleinen Körnchen zusammengesetzt ist. Die Pigmentierung verläuft strangförmig, parallel zur Hautoberfläche, wobei gewöhnlich eine schmale Zone unter der Epidermis frei bleibt. Die entzündlichen Veränderungen, die sich in einem kleinzelligen Infiltrat horizontal unter der Papillenbasis dokumentieren, sind wechselnd stark ausgesprochen; ein engerer Zusammenhang mit der Pigmentierung ist nur insofern nachzuweisen, als beide sich in demselben Anteile vorfinden, wobei die entzündlichen Veränderungen stets tiefer liegen als die Pigmentierung. Gefäßerweiterungen fehlen, ödematöse Durchtränkung ist nur gelegentlich und da nur in ganz geringem Maße nachweisbar. Dieses anatomische Verhalten erscheint gegenüber den bekannten, durch äußere Einflüsse verursachten ähnlichen Krankheiten sehr auffallend. Bei letzteren prävalieren entzündliche Symptome, Hyperämie, Ödem usw. oder die Acanthose, und ist vor allem die Epidermis der Sitz der pathologischen Pigmentanhäufung.

Verlauf.

Nach nunmehr fast zweijähriger genauer Kontrolle der einzelnen Fälle sind wir in der Lage, uns ein Bild des weiteren Verlaufes zu entwickeln. Wenn wir resümierend aus den Krankengeschichten ein Urteil schöpfen wollen, so ist zu erkennen, daß die Dermatose bis zu einem gewissen Grade progredient verläuft, lange stationär bleibt, dann aber meistens ganz allmählich ein Rückgang der Erscheinungen eintritt. Nur wenige Fälle zeigen bis jetzt ein Gleichbleiben der Veränderungen, bei den meisten Fällen war deutlich Besserung nachzuweisen. Gänzliches Verschwinden der Krankheitserscheinungen, insbesondere der Pigmentierung, haben wir bis jetzt nicht beobachten können, während wir bei Schmieröldermitiden und ähnlichen Prozessen nach Fernhalten des schädigenden Agens gewöhnlich rasch Besserung oder sogar vollkommenes Abklingen der Veränderungen sehen. Nach längerer Zeit fanden wir bei der Melanose Riehl fast stets Verschwinden der Hyperkeratose als erstes Symptom des Rückganges. Die hyperämischen Stellen blaßten ab, und die Pigmentierung blieb als einziges Symptom bestehen. Neben der vielleicht in den meisten Fällen etwas geringen Verfärbung konnten wir eine auffallende Erscheinung beobachten, die mit dem Verlauf der Dermatose in innigem Konnex zu stehen scheint. Diese bestand in einer ganz zarten, lanugoartigen Behaarung mancher Partien der Gesichtshaut, besonders der seitlichen Schläfengegend. Hervorzuheben ist, daß dieser flaumartige Haarwuchs bei erster Besichtigung trotz genauester Führung der Krankengeschichten nicht vermerkt

worden war und auch die Patienten keine Angaben in dieser Richtung machen konnten. Für diese abnorme Behaarung ist eine Erklärung nur in dem Sinne möglich, daß der Reiz, der durch die unbekannte Noxe gesetzt wird, nicht nur zur Pigmentbildung Veranlassung gibt, sondern auch auf eine noch unbekannte Weise das Wachstum der Haare fördert. Wir möchten dabei uns vorstellen, daß die Irritation nur bei bestimmter Dauer haarwuchsfördernd wirken kann und sehen eine Analogie in langdauernder mechanischer Reizung, die, wenn sie eine gewisse Intensität nicht überschreitet, zu Hypertrichosis führt.

Auf den Angriffspunkt dieser Noxe wirkt diese Beobachtung einiges Licht, da wir auch hier ebenso wie bei der Pigmentation und der Hyperkeratose vorwiegend eine primäre Beeinflussung der Follikel erkennen müssen. Irgendwelche Störungen des Allgemeinbefindens, größere Mattigkeit usw. traten in keinem Falle auf. Die Patienten fühlten sich körperlich während der ganzen Zeit der Beobachtung ganz wohl, nur gaben viele übereinstimmend an, daß die lokalen Erscheinungen selbst durch kurzdauernde Einwirkung von Sonnenlicht verschlimmert werden.

Nach den Erfahrungen, die wir aus der Beobachtung unserer Fälle schöpfen können, ist ein rasches Schwinden der Symptome nicht zu erwarten, wohl stellt sich aber im Verlauf von Monaten wesentliche Besserung recht häufig ein; die Prognose ist mit Rücksicht auf die selbst nach vielen Monaten unverändert gefundenen Krankheitsbilder mit aller Reserve zu stellen. Die Symptome der Erkrankung selbst geben uns im einzelnen Fall keine Anhaltspunkte dafür, ob wir mit Rückbildung in absehbarer Zeit werden rechnen können, oder ob es sich um einen resistenten Fall handelt. Nur bezüglich der lokalen Ausbreitung ist die Prognose günstig, und wir haben niemals ein Vorschreiten auf weitere Hautpartien beobachten können.

Therapie.

Als kontraindiziert möchten wir die Anwendung von ultravioletten Strahlen halten, da nicht nur wir, sondern auch andere Autoren davon, wie aus der Diskussion der außerordentlichen Kriegstagung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft zu ersehen ist, nur Ungünstiges zu berichten wissen.

Salben haben wir zum großen Teil schon deswegen nicht angewendet, um uns bei eventueller Verschlechterung nicht die dann vielleicht schwer zu beantwortende Frage vorlegen zu müssen, ob nicht gerade durch die Salben die Verschlimmerung herbeigeführt wurde.

Lokal verwendeten wir stets nur Alkohol, gewöhnlich mit geringem Resorcinzusatz, und trugen den Patienten auf, sich möglichst wenig dem Sonnenlicht auszusetzen. Unter diesen mehr schützenden als direkt therapeutischen Maßnahmen gingen die Erscheinungen in vielen Fällen

wesentlich zurück. Dem geringen Zusatz von Resorcin kann vielleicht eine leicht schälende Wirkung zugeschrieben werden. Erst nach Verschwinden der Schuppenbildung verordneten wir gegen die restierende Pigmentierung 5prozentige Präcipitatsalbe, allerdings mit geringem Erfolge.

Differentialdiagnose.

Die Ähnlichkeit der Melanose Riehl mit verschiedenen mit Pigmentvermehrung einhergehenden Dermatosen ist in manchen Fällen eine weitgehende, und es scheint uns, um eine weitere Beizählung von nicht hierhergehörigen Krankheitsbildern in Zukunft zu vermeiden, notwendig, das Kapitel der Differentialdiagnose ausführlicher zu erörtern.

Alle durch ultraviolette Strahlen, sei es nun Sonnenlicht, Quarzlampe usw. bedingten Verfärbungen unterscheiden sich von der Melanose Riehl durch ihre gleichmäßige Intensität und scharfe Abgrenzung. Die Pigmentvermehrung erfolgt nach Lichteinwirkung viel rascher und es fehlt die allmähliche Weiterentwicklung des Krankheitsbildes durch neues Auftreten von Fleckchen zwischen den schon bestehenden und an den Randpartien, wie dies für die Melanose Riehl charakteristisch ist; auf die Unterschiede zwischen Melanose Riehl und Lichtdermatitis hat Blaschko im einleitenden Referat auf der Kriegstagung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft bereits hingewiesen.

Schwieriger ist die Abtrennung der Melanose Riehl gegenüber Pigmentierungen nach Arsen. Die Arsenmelanose tritt in zwei verschiedenen Formen in Erscheinung, entweder es kommt zu flächenhaft ausgebreiteter Pigmentvermehrung, oder die Verfärbungen treten in Form verwaschener Flecke auf. Die Maculae sind jedoch auch in diesen selteneren Fällen größer als bei der Melanose Riehl, und die Abgrenzung ist keine so scharfe. Die Lokalisationen der Arsenmelanose sind vorwiegend die an und für sich schon pigmentreichen Stellen der Haut und ist auch darin ein Unterschied gelegen. Das Bild der Arsenmelanose ist ein mehr gleichmäßiges, während gerade der auffallend rasche Wechsel der Erscheinungen bei der Melanose Riehl zu dem bunten, netzförmig marmorierten Aussehen führt. Von der Pigmentierung infolge Arseneinwirkung bei den verschiedensten Dermatosen, wie Psoriasis, Lichen ruber usw., die therapeutisch durch ein Arsenpräparat beeinflussbar sind, kann abgesehen werden, da sich ja in diesen Fällen die Verfärbung nur auf die Stellen beschränkt, die von der ursprünglichen Erkrankung befallen waren. Selbst in der vielleicht schwerer erkennbaren Arsenpigmentierung, die in Form von fleckförmiger Verfärbung mit freibleibenden kleinen Inseln einhergeht, dürften die klinischen Erscheinungen ausreichen, um beide Krankheitsbilder voneinander abzutrennen. Von den mit starker Pigmentierung einhergehenden Fällen von Lichen ruber planus ist die Melanose

Riehl nach unseren Erfahrungen leicht zu differenzieren. Schon die häufige Mitbeteiligung der behaarten Kopfhaut bei der Melanose steht im Gegensatz zu Lichen ruber planus, wo das Gesicht und Capillitium fast konstant freibleiben. Ebenso wurden bis jetzt Veränderungen der Schleimhaut in keinem Falle bei Melanose nachgewiesen. Die Schwierigkeiten, die nach Hoffmann bezüglich der Differentialdiagnose zwischen beiden Erkrankungen bestehen, können wir nicht finden. In dem Falle Pirilae, aus dem Hoffmann seine Schlußfolgerungen zieht, bestanden wohl Veränderungen der behaarten Kopfhaut, jedoch traten diese in Form von braunen Fleckchen in Erscheinung, während wir bei der Melanose Riehl nie Verfärbung, sondern stets nur Hyperkeratose fanden. Die Fälle Hallopeau und Poulain, Schwimmer wurden mit Arsen behandelt; die von Hallopeau und Poulain veröffentlichte Erkrankung erstreckt sich auch auf die Schleimhaut und ist aus diesem Grunde schon leicht aus der Melanose Riehl auszuschneiden, Schwimmers Fall entspricht zufolge seiner fast die ganze Körperoberfläche einnehmenden Ausbreitung nicht der Melanose. Der Lichen ruber accuminatus, den Hoffmann gleichfalls als schwer abtrennbar erklärt, kommt bei den von uns beobachteten Krankheitsbildern in keinem Falle in Frage. Das prävalierende Symptom bei der Melanose ist die Pigmentation, während beim Lichen ruber accuminatus die follikulären Knötchen mit Stachelbildung und meist intensive Rötung vorherrschen. Selbst die follikulären Einlagerungen zeigen bei der Melanose eine ganz andere Beschaffenheit als beim Lichen ruber accuminatus, sie sind im Niveau der Haut gelegen, nicht prominent, beim Lichen ruber accuminatus krönen die Hornzapfen als kleine Stacheln die einzelnen Knötchen.

Am schwierigsten ist die Melanose Riehl von den durch äußere Einwirkung entstandenen Dermatosen abzutrennen. In engere Differenzierung kommt nur jene Gruppe von Schmieröl- bzw. Vaselindermatosen, bei denen die Pigmentierung oder Hyperkeratose vorherrscht und die auch nicht unter dem Bilde einer Acne verläuft. In der von den verschiedenen Autoren vorgenommenen Gruppeneinteilung wird diese Art von Dermatosen auch fast stets besonders angeführt und die hierhergehörigen Fälle als eigene Krankheitsgruppe aufgezählt.

In einer jüngst erschienenen Arbeit über eine eigenartige Form der Melanodermie beschreibt Hoffmann zwei Fälle, bei denen es zu einer intensiven Verfärbung des Gesichtes nach längerer Beschäftigung mit Koks gekommen war. Hoffmann bezeichnet diese Dermatoze als Melanodermie; gegen diese Nomenklatur ist nichts einzuwenden, wenn sie nur auf jene Fälle Anwendung finden soll, bei denen eine ätiologische Ursache wenigstens mit Wahrscheinlichkeit in äußeren und bestimmten Noxen zu suchen ist. Aus Hoffmanns Klinik erschien

des weiteren eine Arbeit Kraemers, der über einige Fälle von Kriegsmelanose, die z. T. er selbst, z. T. Meirowsky, beobachtet hatten. In allen von Kraemer angeführten Fällen handelt es sich um Arbeiter, die beruflich Teer- oder Schmierölschädigungen ausgesetzt waren, und Krämer legt daher die von ihm beobachteten Fälle mit Recht als Melanodermis toxica aus. Für die von Riehl beschriebene Erkrankung wäre aber dann um so mehr der Name Melanose beizubehalten, da es sich um ätiologisch vollständig unklare Fälle handelt, bei denen eine äußere Noxe mit Sicherheit auszuschließen ist. Wie weit die Unklarheit selbst bei Wiener Dermatologen geht, ersieht man aus der Sitzung der Gesellschaft der Ärzte, in der nach Demonstration von Schmieröldermitiden gleichsam zum Beweis der Identität von Melanose mit Schmieröldermitis von Pick auf einen Fall verwiesen wurde, bei dem die Diagnose Melanodermie von Seite der Klinik gestellt wurde.

Ich möchte daher abermals darauf hinweisen, daß die Gruppe von Schmieröldermitiden, bei denen die Pigmentanreicherung klinisch in den Vordergrund tritt, vielleicht als Melanodermie (Hoffmann), Melanodermis, Melanodermatitis bezeichnet werden kann, daß aber diese durch äußere Einwirkung schädlicher Substanzen entstandene Dermatoze von der Melanose Riehl abzutrennen ist, und daß der Melanose Riehl nur die strikte den Anforderungen in jeder Hinsicht entsprechenden Krankheitsbilder zugezählt werden sollen.

Die klinische Untersuchung liefert genügend Anhaltspunkte, um die Trennung durchführen zu können. Schon in der Entwicklung ist ein wesentlicher Unterschied zwischen Melanose Riehl und den Schmieröldermitiden, da erstere fast stets allmählich sich entwickeln. Nie sind es circumscribed Partien des Gesichtes, sondern immer breiten sich die Veränderungen in der gesamten Haut des Gesichtes und des Halses aus, wenn auch die Intensität an verschiedenen Stellen verschieden ist. Ein Unterschied besteht auch insofern zwischen Melanose und Schmieröldermitis, als bei letzterer die Pigmentierung, die als Nebensymptom im Gefolge der Entzündung und Epidermiswucherung auftritt, wenn die Beschäftigung mit dem schädigenden Agens ausgesetzt wird, nach Monaten vollständig schwindet, während die Verfärbung bei der Melanose Riehl als primäres und im Vordergrund der Erscheinungen stehendes Symptom auftritt und erst nach mehrmonatigem Bestande allmählich abklingt, aber nicht vollkommen verschwindet.

Als wichtigstes differentialdiagnostisches Merkmal ist das fast vollkommene Fehlen von Entzündungserscheinungen hervorzuheben, sowie das Vorherrschen der Pigmentierung vor den anderen Symptomen. Während bei Pigmentierungen infolge äußerer Noxen immer primär Entzündungserscheinungen auftreten, fehlt dieses akut entzündliche Vorstadium bei der Melanose Riehl. Eben dieses Verhalten war für

die Bezeichnung der Affektion als „Melanose“ maßgebend. Selbst die Hyperämie, die nur in ganz geringem Grade stellenweise zu livider Verfärbung führt, ist nicht in jedem Fall und nicht in jedem Stadium der Melanose nachweisbar, erst bei schon entwickelter follikulärer Hyperkeratose tritt sie häufig in Erscheinung. Die Mitbeteiligung der Kopfhaut ist als unterstützendes Hilfsmittel bei Erkennung der Melanose Riehl nicht als unwesentlich zu bezeichnen.

Endlich ergibt auch die histologische Untersuchung weitgehende Differenzen zwischen beiden Erkrankungen. Die Veränderungen bei Schmieröldermitis und ähnlichen Affektionen finden sich vorwiegend im Epithel, während bei der Melanose die oberen Schichten der Cutis der Sitz des pathologischen Prozesses sind und sich nur hier die reichliche Pigmentierung ausbreitet.

Es ist sicherlich nicht zutreffend, wenn Epstein meint, das histologische Bild sei bei beiden das gleiche. Die Verteilung des Pigmentes und das Freibleiben der Epidermis von Pigmentvermehrung ist eben ein wesentliches Erkennungsmerkmal der Melanose Riehl.

Wenn Krämer in seinen histologischen Schnitten findet, daß außer der Pigmentansammlung im Corium auch „die basalen Zellagen der ersten und zweiten Lage über ihr mit Pigment durchsetzt sind“, so können wir nur daraus schließen, daß es sich in den von ihm behandelten Fällen um Teer- bzw. Schmieröldermitiden handelt, was Kraemer insofern berücksichtigt, als er nicht die Diagnose Melanose Riehl stellt, sondern die Erkrankung als Melanodermatitis toxica bezeichnet. Der histologische Befund steht mit den anamnestischen Angaben der Patienten, bei denen äußere Einwirkung von schädigenden Substanzen, Schmieröl, Teer, zufolge ihres Berufes, Arbeit in Maschinen- oder chemischen Fabriken, naheliegt, vollkommen im Einklang.

Gerade die ausschließliche und reichliche Pigmentansammlung im Corium ist im histologischen Bild bei den Melanosefällen das Charakteristische. Gelegentlich der Aussprache über die Fälle Pick hebt Nobl ausdrücklich hervor, daß es sich bei der Melanose Riehl um einen tief in der Cutis einsetzenden Entzündungsprozeß mit mächtiger Pigmentanhäufung handelt, während die Oberhaut keine wesentlichen Störungen aufweist. Ebenso erscheint die auffällig abgegrenzte, am senkrechten Schnitt wie ein schmales Band unter der Papillenbasis hinziehende Infiltration chronisch entzündlicher Natur, die nur längs der Haarbälge eine Fortsetzung in die Tiefe findet, ganz eigentümlich. Dabei sind die Papillen fast unverändert, die Gefäße der Subpapillarschicht, in deren Bereich sich das Infiltrat scharf abgegrenzt ausbreitet, nicht erweitert und nicht von Rundzellen umscheidet. — Es fehlt Exsudation in der Epidermis und irgend bemerkenswertes Ödem der erkrankten Cutisanteile.

Die Pigmentierung liegt zumeist am oberen Rande der Infiltrationszone, ist fast ausschließlich auf diese Region beschränkt.

Die Epidermis erscheint fast unverändert, zeigt weder Ödem, noch Acanthose, keine Spur von Blasenbildung und, was als sehr bemerkenswert hervorgehoben werden muß, mit normalem Pigmentgehalt.

Die braune Verfärbung der Haut beruht also so gut wie ausschließlich auf den Pigmentstreifen in den subpapillären Cutisanteilen.

Abgesehen von den Erscheinungen akuter Entzündung bei den artifiziellen Dermatitis, die vielfach als ähnliche Erkrankungen in Vergleich gezogen bzw. als identisch bezeichnet worden sind, bieten die Symptome der vorwaltenden Epidermisläsion und ihre starke Pigmentierung wohl zu unseren Befunden so starke Gegensätze des anatomischen Bildes, daß eine Identifizierung nicht möglich erscheint.

Literatur.

- Arning, Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 2. — Arnstein, Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien. Wiener med. Wochenschr. 1919, Nr. 47, S. 2302. — Bettmann, Über Schädigungen der Haut durch Ersatzöle und Salben. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 48. — Blaschko, Außerordentl. Kriegstagung d. Berl. Dermatol. Gesellsch. mit Beteiligung d. Mitgl. d. deutsch. Dermatol. Gesellsch., Sitzung vom 27. März 1918. Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 10. — Blaschko, Dermatol. Zeitschr. 1918. 26, Beiheft. — Blum V., Gesellsch. d. Ärzte Wien, 1. März 1918. Wien. med. Wochenschr. 1918, Nr. 11, S. 467. — Ehrmann, O., Monatshefte f. prakt. Dermatol. 48, 18. 1909. — Epstein, Vorstellung zweier Fälle von Kriegsmelanose, Ärztl. Verein Nürnberg, 6. II. 1919. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 670. — Friboes, Vaseline- und Teerschädigung der unbedeckten und belichteten Körperhaut. Dermatol. Zeitschr. 1917. 24, H. 11, S. 641. — Friedeberg, Breslauer Dermatol. Vereinigung, Sitzung v. 26. I. 1918. Dieses Archiv 125, H. 3, S. 360. — Galewsky, Über Melanodermien und Dermatosen durch Kriegersatzmittel. Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 34, S. 930. — Herxheimer und Nathan, Über Sensibilisierung der Haut durch Carboneol gegenüber Sonnenlicht und eine dadurch bedingte Dermatitis solaris. Dermatol. Zeitschr. Juli 1917. — Grosz, S., Wiener Dermatol. Gesellsch., Sitzung v. 24. V. 1917. Verhandl. d. Wien. Dermatol. Gesellsch. 1917, S. 44. — Hoffmann, Arzneiliche und gewerbliche Dermatosen durch Kriegersatzmittel (Schmieröl, Vaseline, und eigenartige Melanodermatitis toxica. Dermatologen-Tagung in Bonn. Dermatol. Zeitschr. 24, H. 11. 1917. — Hoffmann, Über eine eigenartige Form der Melanodermie (Melanodermatitis toxica lichenoides et bullosa). Dermatol. Zeitschr. 27, H. 2, S. 101. 1919. — Hoffmann, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 10. — Hoffmann und Habermann, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 10, S. 261. — Kaupé, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 12. — Kraemer, H., Einige Fälle von Kriegsmelanose, Inaug.-Diss. Bonn. 1919. — Klose, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 15. — Kren, Sitzung d. Gesellsch. d. Ärzte v. 11. IV. 1919. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 17, S. 462. Sitzung d. Gesellsch. d. Ärzte v. 30. V. 1919. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 648. — Ledermann, Berl. Dermatol. Gesellsch. v. 15. I. 1918. Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 14, S. 219. — Ledermann, Dermatol. Zeitschr. 25, H. 5. — Leven, Dermatologen-Tagung in Bonn. 22. u. 23. XII. 1918. Dermatol. Zeitschr. 24, H. 11, S. 683. — Luithlen, Dermatol.

Gesellsch. Sitzung v. 2. V. 1918. — Meirowsky, Intensive Pigmentierung des Gesichts nach Einwirkung von Dämpfen des Teerpräparates Goudron. Dermatol. Zeitschr. 1918, H. 6, S. 378. — Meirowsky, Dermatologen-Tagung in Bonn. Dermatol. Zeitschr. 24, H. 11. — Nobl, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3. — Nobl, Sitzung d. Gesellsch. d. Ärzte v. 30. V. 1919. Wiener klin. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 648. — Oppenheim M., Sitzung d. Gesellsch. d. Ärzte 15. VI. 1917. Dermatol. Zentralbl. 1918, S. 15. — Oppenheim, Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3. — Oppenheim, Dermatol. Ges. Sitzung v. 28. VI. 1917, Verhandl. d. Wien. Dermatol. Gesellsch. 1917, S. 70. — Oppenheim, Dermatol. Ges. Sitz. v. 8. XI. 1917, Verhandl. d. Wien. Dermatol. Gesellsch. 1917, S. 77. — Oppenheim, Dermatol. Ges. Sitzung v. 7. III. 1918, 6. VI. 1918, 4. VII. 1918, 6. III. 1919. — Pick, Walter, Sitz. d. Gesellsch. d. Ärzte v. 30. V. 1919. Wien. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 24, S. 648. — Pirilä, Ein Lichen-ruber-Fall mit einer frühzeitig auftretenden intensiven und diffus ausgebreiteten Pigmentation. Dermatol. Zeitschr. 25, H. 6, S. 351. 1918. — Pulvermacher, Dermatol. Zeitschr. 1918. 26, Beiheft S. 15. — Pulvermacher, Dermatol. Wochenschr. 1918, S. 220. — Pulvermacher, Berl. Dermatol. Gesellsch. v. 15. I. 1918. — Pulvermacher, Dermatol. Zeitschr. 25, H. 5. — Riehl, Über eine eigenartige Melanose. Wien. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 25. — Riehl, Außerordentl. Kriegstagung d. Berl. Dermatol. Gesellsch. v. 26., 27. III. 1918. Dermatol. Wochenschr. 1918, Nr. 10. — Riehl, Verhandl. d. Wien. Dermatol. Gesellsch. 1917, S. 44. Sitzung v. 24. V. 1917. — Schaeffer, Breslauer Dermatologen-Vereinigung, Sitzung v. 26. I. 1918. Dieses Archiv 125, H. 3, S. 359. — Schaeffer, Med. Klin. 1918, Nr. 44. — Scherber, Dermatol. Gesellsch. v. 2. V. 1918. — Schüssler, Über Hautverfärbungen durch Mohrrübengenuß. Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 22, S. 596. — Schucany, Das Pigment der Haut bei perniziöser Anämie. Dieses Archiv 124, S. 747. 1916. — Stoeltzner, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 15. — Zack, Wien. med. Wochenschr. 1917, Nr. 19.

(Aus dem Physiologischen Institut Hamburg. Allgemeines Krankenhaus Eppendorf.)

Zur Chemie mikroskopischer Färbungen:

Von
Otto Kestner.

Die mikroskopische Färbung hat sich im ganzen empirisch entwickelt, ohne daß sich die Forscher, die sie schufen, für das, was bei den Härtungen, Fixierungen und Färbungen chemisch geschah, groß interessiert hätten. Erst relativ spät erwachte das Bedürfnis, die Färbungen auch chemisch und physikalisch-chemisch zu verstehen. Ein zusammenhängender Versuch stammt von Mann¹⁾. Dann hat vor allem Martin Heidenhain²⁾ die Salzbildung zwischen den amphoteren Eiweißkörpern und den Farbsäuren und Farbbasen studiert. Auch Ehrlich hat die Färbungen immer im wesentlichen als mikrochemische Reaktionen aufgefaßt, während Hardy³⁾, Michaelis⁴⁾ und andere zum Teil abweichende Vorstellungen hatten. Ganz konsequent hat einer der Meister der Färbetechnik, Unna, alle Färbungen als chemische Reaktionen aufgefaßt, und er hat auch nie daran gezweifelt, daß die Färbung in einem Präparate trotz der ganz anderen Größenanordnung nach demselben Gesetz verlaufen müsse wie ein makroskopischer Versuch in einem Reagensglas. Gerade die konsequente Durchführung dieses Gedankens hat ihm zu seinen Erfolgen verholfen.

Unna ging von zwei Prinzipien aus. Erstens geht er dem Verbrauch des Sauerstoffs im Gewebe nach. Er verfolgt seine Ansammlung durch Rongalitweiß, seinen Verbrauch durch die Reduktion des Permanganats und ist dabei auf die wichtigsten allgemeinphysiologischen Probleme gestoßen und hat ihre Lösung gefördert. Am eindeutigsten sind die Versuche mit Permanganat. Für den Physiologen, der weiß, welche Mengen Sauerstoff von dem Hämoglobin gebunden werden, bietet Unnas Färbung der Vogelblutkörperchen einen der überraschendsten Anblicke. Es zeigt sich sofort, daß der Sauerstoff im Hämoglobin

¹⁾ G. Mann, *Physiological Histology*, Oxford 1902.

²⁾ M. Heidenhain, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **90**, 115. 1902; **96**, 440. 1903; **100**, 217. 1903; *Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie* **19**, 431. 1902.

³⁾ Hardy, *Journ. of physiol.* **24**, 158. 1899.

⁴⁾ Michaelis, *Arch. f. d. ges. Physiol.* **97**, 634. 1903.

auch nicht anders vorhanden ist als in der Luft, daß also die eigentliche Oxydation erst außerhalb des Blutes vor sich geht. Die Permanganatmethode ordnet die Gewebe in eine Reihe, und diese Reihe hat sich in den letzten Jahren, z. B. bei dem Wachstum der anaeroben Bakterien im lebenden Körper, als sehr bedeutungsvoll gezeigt. Das Gewebe ist ja im allgemeinen mit Sauerstoff durchtränkt, und es ist daher immer unverständlich gewesen, wie es hat kommen können, daß anaerobe Bakterien im Gewebe wachsen und sich vermehren. Unnas Methode zeigt, daß sofort nach Aufhören des Blutkreislaufs in manchen Geweben der Sauerstoff verschwindet, daß also diese Gewebe ein guter Nährboden für anaerobe Bakterien sind. An der Spitze der Reihe steht der Muskel, und die Kriegserfahrungen haben gelehrt, daß zirkulationslose Muskeln den Hauptnährboden für den Gasbranderreger darstellen. Längs der Muskeln finden die Gasbranderreger einen vor Sauerstoff geschützten Weg.

Unnas zweites Arbeitsprinzip besteht darin, daß er durch die verschiedene Färbung alle Zellbestandteile in saure und in basische teilt und unter ihnen wieder durch Löslichkeit und verschiedene Affinität einzelne Individuen isoliert. So gelang es ihm, nicht nur verschiedene Zellarten zu charakterisieren, sondern auch aus dem komplizierten Protoplasma einzelne Bausteine rein herauszuarbeiten. Die große Schwierigkeit, die sich dabei erhebt, ist die Doppelnatur der Eiweißkörper, von denen jeder einzelne sowohl Base wie Säure sein und deshalb mit Säuren wie Basen Verbindungen eingehen kann. Bei der grundlegenden Bedeutung der Frage für die Lehre von der Zusammensetzung und dem Bau des Protoplasmas habe ich einige Reagensglasversuche hierüber angestellt, zunächst lediglich, um in der Vorlesung meinen Zuhörern diese Dinge zu demonstrieren. Ein Teil der Versuche wurde schon 1902 ausgeführt, ein anderer erst in neuester Zeit, als mich Unnas Einfluß wieder auf diese Fragen brachte. Es ergaben sich dabei unerwartete Schwierigkeiten, und die Verhältnisse sind doch verwickelter, als es zunächst scheint.

Ich habe Fibrinflocken aus Rinderblut, die mit Wasser und Kochsalzlösung so gründlich wie möglich gewaschen waren und daher ein wenigstens einigermaßen einheitliches Material darstellen, im Reagensglas mit Farblösung angefärbt. Das ist schon früher oft geschehen, ich wollte aber vor allem den Unterschied sehen, der sich ergibt, wenn man ein und dasselbe Eiweiß einmal zur Säure macht und einmal zur Base. Ich habe daher die Fibrinflocken immer nach dreifacher Vorbehandlung jeder Farbe ausgesetzt:

1. in neutralem Wasser;
2. in stärkerer und verdünnter (normaler und $\frac{1}{10}$ -normaler) Salzsäure;
3. in normaler und $\frac{1}{10}$ -normaler Natronlauge.

Dann wurden die Flocken aus der Säure bzw. Lauge herausgenommen und gut abgespült. Es ist längst bekannt, daß die Flocke dabei Säure oder Lauge auf sich fixiert. Dann wurde die Flocke in die Farblösung gelegt. Es erwies sich als zweckmäßig, ganz verdünnte Farblösungen zu nehmen. Die Flocken reißen die Farblösung begierig an sich. Je verdünnter die Lösung ist, desto anschaulicher wird der Versuch.

Ich habe zunächst basische Farben benutzt. Außerordentlich deutlich erweisen sich die Unterschiede der Vorbehandlung beim Methylenblau. Fibrinflocken ohne Vorbehandlung färben sich in dünnerer oder stärkerer Methylenblaulösung nur ganz schwach bläulich, wobei diese schwächste Anfärbung freilich haftet und sich durch Wasser kaum ausziehen läßt. Auch wird die Flocke nicht etwa oberflächlich gefärbt, sondern die allerdings nur sehr unbedeutende bläuliche Färbung durchsetzt, wenn man auch nur 1 Stunde wartet, die ganze Flocke. Genau so verhält sich die Flocke, die vorher in Salzsäure gelegen hat, wobei es keinen Unterschied macht, ob die Salzsäure verdünnt oder stärker ist. Die Fibrinflocken quellen bekanntlich in Salzsäure, und man sollte denken, daß sie sich in gequollenem Zustande leichter färben, sie bleiben aber nur eben ganz schwach bläulich, und die Färbung nimmt auch nicht merklich zu, wenn man die Flocke 24 Stunden und länger liegen läßt.

Völlig anders ist das Ergebnis, wenn man die Flocke erst in Natronlauge legt, dann abspült und sie dann erst in Methylenblau wirft. Dann färbt sich die Flocke in kürzester Frist tiefblau. Nimmt man die Lösung genügend verdünnt, so kann ihr der größte Teil des Farbstoffes entzogen werden. Die Flocke ist durch und durch blau und gibt auch von der Farbe nichts Wesentliches ab, wenn man sie in Wasser legt. Dabei macht die Stärke der Natronlauge keinen Unterschied.

Dieses Ergebnis entspricht der Erwartung. Natronlauge macht das Eiweiß zur Säure, und nur wenn das der Fall ist, reagiert es wirklich gut mit der Basis Methylenblau.

Eine weitere basische Farbe, die ich benutzte, war Neutralrot. Hierbei ließ sich aber diese Gesetzmäßigkeit nicht erhalten. Zwar wird auch hier das nicht vorbehandelte Fibrin nur schwach gefärbt, doch ist der Unterschied lange nicht so ausgesprochen wie bei Methylenblau, und vor allem verhielt sich bei der Vorbehandlung das Fibrin gerade umgekehrt. Die aus Salzsäure stammende Flocke färbte sich schön rot, die aus Natronlauge stammende war nicht nur gelb — das entspricht dem Indicatorcharakter des Neutralrots —, sondern auch kaum gefärbt.

Umgekehrt müssen sich der Theorie nach die sauren Farben verhalten, aber von den von mir geprüften zeigt nur das Eosin die zu er-

wartende Gesetzmäßigkeit und auch dies lange nicht so ausgeprägt wie das Methylenblau. Ohne Vorbehandlung färbt das Eosin das Fibrin nur oberflächlich an. Das Fibrin, das vorher in Natronlauge gelegen hatte, färbt sich schwach, das aus Salzsäure stammende intensiv und schön rot. Auch hier machte es keinen Unterschied, ob das Fibrin vorher in den verdünnten oder in den stärkeren Lösungen gelegen hatte. Mit Säure vorbehandeltes, d. h. zur Base gewordenes Fibrin kann der Eosinlösung den Farbstoff vollständig entziehen. Am besten gelingen die Versuche mit einem Eosin, das sich in Wasser verhältnismäßig leicht und ziemlich rot löst. Schwerer lösliche, in destilliertem Wasser mehr gelbe Präparate geben weniger klare Unterschiede.

Zwei andere saure Farben, Kongorot und Alizarin, aber zeigten nun wie Neutralrot das gerade Gegenteil. Beide sind ja in saurer und alkalischer Lösung verschieden gefärbt und färbten je nachdem die Flocken rot oder blau, violett oder gelb, doch ließ sich die Intensität der Färbung unabhängig von der Farbe deutlich erkennen. Das unbehandelte und das aus der Säure stammende Fibrin färbten sich schwach, das aus der Lauge stammende, also in Säure verwandelte Fibrin dagegen sehr intensiv und durch und durch.

Ehe ich die Erklärung dieser Unterschiede gebe, seien noch einige Versuche mit gekochtem gehärtetem Fibrin angeführt. Es verhielt sich in keinem Falle anders als das frische ungekochte Fibrin, nur daß es sich bei Alizarin und Kongorot nur an der Außenseite färbte und das Innere der Flocke lange ungefärbt oder schwach gefärbt blieb. Bei Methylenblau war gar kein Unterschied zwischen frischem und gekochtem Fibrin, bei Eosin ein unbedeutender.

Dann habe ich die Fibrinflocken erst in Formol, in Flemmingscher Lösung, in Sublimat und in Bichromat gehärtet und dann erst teils direkt, teils nach Vorbehandlung mit Natronlauge oder Salzsäure gefärbt. Auch hierbei erwiesen sich die Gesetzmäßigkeiten nicht geändert, die sich bei dem frischen Fibrin fanden. Methylenblau färbte die Stücke, die in Säure gelegen hatten, und die nur fixierten Stücke kaum bläulich, die aus der Natronlauge stammenden, vorher fixierten Stücke stark blau. Eosin verhielt sich umgekehrt, Alizarin färbte die gesäuerten Stücke besser, Kongo färbte überhaupt schlecht, die gesäuerten Flocken aber immer noch besser. Diese Fixierungsversuche zeigen also, daß die Fixierungsflüssigkeiten dem Eiweiß seinen Charakter nicht rauben, daß fixiertes Eiweiß sich vielmehr zu Farben genau so verhält wie das frische nicht koagulierte Eiweiß. Für die oft erörterte Frage nach der „Wahrheit“ der Äquivalentbilder ist das natürlich wichtig.

Von anderen Eiweißkörpern habe ich Serumeiweiß und ein gereinigtes Globulin, also einen überwiegend sauren Eiweißkörper, untersucht, doch verhielten sie sich nicht anders wie das Fibrin.

Vor allem muß eine Erklärung dafür gesucht werden, weshalb sich Methylenblau wirklich so verhält, wie nach der Theorie der amphoteren Elektrolyte zu erwarten steht, Eosin auch noch einigermaßen, Neutralrot, Kongorot und Alizarin aber gerade umgekehrt. Man könnte an den chemischen Bau denken, doch kann ich dabei keinen entscheidenden Unterschied sehen. Vielmehr scheint mir entscheidend zu sein, daß die drei letzten Farben Kolloide im strengsten Sinne sind, während Methylenblau und Eosin ein gewisses Diffusionsvermögen besitzen. Durch Pergamentschlauch und durch die Pergamenthülsen, die zu der Abderhaldenschen Reaktion benutzt werden, diffundieren die drei anderen Farben so wenig wie etwa Hämoglobin oder Serumeiweiß, Methylenblau dagegen recht rasch und Eosin wenigstens langsam. Die meisten der gebräuchlichsten, mikroskopischen und Gespinstfarben werden auch, wie ich aus früheren Versuchen weiß, nicht resorbiert. Ich habe seinerzeit bei durchsichtigen Meeresschnecken viele Farben verfüttert¹⁾, der im Leben ohne weiteres sichtbare Darm färbte sich an, ließ aber niemals eine Spur von Farbe in das Blut übertreten, nur Methylenblau passierte ihn.

Methylenblau ist also kein Kolloid im strengen Sinne, Eosin ist kolloidaler, diffundiert aber auch noch. Diese zwei Farben bilden daher mit dem Eiweiß wirkliche Salze, so gut wie das Salzsäure oder Metalle tun²⁾. Hier gelten alle Gesetzmäßigkeiten, die bei solchen Salzen zu erwarten sind. Die rein kolloidalen Farben hingegen vermögen mit Natronlauge, Salzsäure usw. Salze zu bilden (Indikatoren), aber nicht mit dem Eiweiß, das selbst ein Kolloid ist. Für die Reaktion zweier Kolloide miteinander gelten ganz andere Gesetzmäßigkeiten.

Endlich muß noch darauf hingewiesen werden, daß das Fibrin sich zwar gut mit Methylenblau nur dann färbt, wenn es vorher durch Alkali zur Säure geworden ist, daß es sich aber auch mit entgegengesetzter Vorbehandlung wenigstens etwas färbt, und daß diese Spur von Farbe festhaftet; ebenso färben sich Baumwollfäden, zumal wenn sie rauh, d. h. mit feinsten Fäserchen besetzt sind, oberflächlich mit Methylenblau, und auch diese oberflächliche, niemals in die Tiefe gehende Färbung haftet recht fest. Hier ist gar kein Stoff vorhanden, der chemisch reagieren könnte. Man muß hier, wie bei der ganz schwachen Anfärbung der falsch oder nicht behandelten Flocke, von „Adsorptionen“ reden, die ja bei großer Oberfläche, wie in der Zelle, eine erhebliche Rolle spielen³⁾.

Man wird also gut tun, bei mikroskopischen Färbungen drei verschiedene Möglichkeiten zu unterscheiden:

¹⁾ O. Cohnheim, Zeitschr. f. physiol. Chemie **80**, 95. 1912.

²⁾ J. Sjöqvist, Skand. Arch. f. Physiol. **5**, 1894.

³⁾ O. Warburg, Arch. f. d. ges. Physiol. **155**, 547. 1914. *Ergebn. d. Physiol.* **14**, 254. 1914.

1. Adsorption. Auf diese Weise kommt nur eine schwache Färbung zustande, wie wir sie z. B. bei Nachfärbungen bei Eosin sehen, mit dem sich eigentlich alles färbt, was nicht durch andere Farben besetzt ist.

2. Chemische Reaktion. Farben, die keine Kolloide sind, bilden mit dem Eiweiß der Zellen gefärbte Salze, die infolgedessen, wenn man die erforderliche Einschränkung für den Doppelcharakter der Eiweißkörper macht, zur mikrochemischen Reaktion benutzt werden können.

3. Reaktion zwischen Kolloiden. Kolloidale Farben reagieren mit den kolloidalen Zellbestandteilen nach besonderen Gesetzen, die von denen der Salzbildung abweichen.

Nur die Färbungen der zweiten Gruppe sind für Lokalisationsstudien und für die chemische Charakterisierung der gefärbten Substanz brauchbar, die Mehrzahl der mikroskopischen Farben aber gehört zur 3. Gruppe.

Die Herkunft der „Naevuszellen“, durch das Dopa-Verfahren beleuchtet.

Von

A. Kissmeyer.

(Aus „Finsens med. Lysinstitut“ [Dr. A. Reyn] und dem Laboratorium der Dermatologischen Universitätsklinik [Prof. Rasch] zu Kopenhagen.)

Mit 4 Textabbildungen.

Die für die sog. weichen (meistens pigmentierten) Naevi charakteristischen, im Corium liegenden Zellen wurden 1848 von Gustav Simon in seinem Buche: „Die Hautkrankheiten, durch anatomische Untersuchungen erläutert“ und gleichzeitig auch von v. Bärensprung zuerst beschrieben. Später wurden sie von Laboulbène (1854), Rokitsky (1856), Geber (1874), Gaillard (1880) und Pick (1889) erwähnt, ebenso wie von v. Recklinghausen in seiner klassischen Arbeit über Neurofibromatosis. Es waren jedoch wesentlich die Arbeiten von Demieville (1880) und Alexandra Bogoliubsky (1887), welche die Struktur und eigentümliche Anordnung dieser Zellen klarlegten.

Beide gingen in ihren Untersuchungen von den ganz kleinen, nur wenig erhabenen, pigmentierten Naevi, den sog. Linsenflecken aus, indem sie meinten in diesen am besten die beginnenden pathologisch-anatomischen Veränderungen feststellen zu können.

Die erwähnten Forscher kamen alle zu der Auffassung, daß die „Naevuszellen“ aus mesodermalem Gewebe stammten, und zwar nach Demieville und Bogoliubsky aus dem Blutgefäßendothel, nach v. Recklinghausen von den Lymphgefäßen. Durch diese Arbeiten wurde sowohl die den Naevuszellen eigentümliche Struktur gut beschrieben als auch die Anordnung in „Strängen und Nestern“, die besonders in den größeren mehr erhabenen Flecken deutlich hervortritt, aufgezeigt; gerade diese Anordnung war es ja, die die Forscher veranlaßte, die Naevuszellenmassen in Verbindung mit einem präexistierenden Gefäßsystem zu bringen.

Als erster hat A. Bogoliubsky die höchst wichtigen Veränderungen der Epidermis beschrieben, die später eine so große Rolle in der Naevusfrage gespielt haben. Sie fand nämlich in der Epidermis, besonders

in deren unterem Teil, und zwar oft in den interpapillären Zapfen, Haufen von Epidermiszellen, die meistens von den übrigen Zellen durch einer Spalte getrennt waren. Die Zellen in diesen intraepidermoidalen Haufen haben ganz Epidermiszellencharakter, fallen jedoch besonders dadurch auf, daß, obwohl sie oft vom Corium durch einige flachgedrückte Zellen getrennt sind, sie doch auch hier und da die Lederhaut direkt berühren, ja sich in diese selbst hineinschoben. Bogoliubsky war sich der Bedeutung dieses Fundes nicht bewußt und hielt immer noch die Naevuszellen für solche endothelialen Ursprungs. Jedenfalls hatte sie für das Naevuszellenstudium den richtigen Weg eingeschlagen, indem sie die kleinsten Naevi, die Linsenflecke, histologisch untersuchte, um die Natur dieser charakteristischen Elemente, der „Naevuszellen“, klarzulegen. Pick hat 1884 die Auffassung ausgesprochen, daß die Linsenflecke die erste Stufe der Naevusentwicklung sind, so daß es nur graduelle Unterschiede gibt, „indem die Epheliden dem geringsten Grad, die Warzen dem höchsten Grad der angeführten pathologischen Veränderungen entsprechen“. Aber alle die erwähnten Untersucher, wie auch Jadassohn, Hugues u. a., sahen die charakteristischen Zellelemente als proliferierte mesodermale Zellen an. Renoul hatte in einer Arbeit (1892) über maligne Tumoren, deren Ursprung Naevi waren, diese Tumoren als Epitheliome aufgefaßt, aber erst durch Unnas umfassende histologische Arbeiten, von denen die erste 1893 erschien, wurde mit der alten mesodermalen Theorie des Naevus gebrochen.

Bei Untersuchungen von Pigmentnaevi in den ersten Stadien (kleine Linsenflecke bei Kindern) fand Unna in dem Epithel ähnliche Veränderungen, wie sie auch Bogoliubsky gefunden hatte: Durch Serienschnitte konnte er zeigen, daß diese Zellhaufen eine ganze Entwicklung durchlaufen, indem sie sich erst intraepidermoidal zusammenballen, durch eine schmale Spalte von den übrigen Zellen trennen, dann nach und nach ins Corium hineinwachsen und sich endlich vollkommen ab schnüren. Für diesen Prozeß braucht Unna ein sehr treffendes Bild, indem er von einer „Abtropfung“ der Epithelzellenhaufen spricht. Mit diesem Vorgang parallel geht eine bedeutende Metaplasie der Zellen, indem sie insbesondere die für die Epidermiszellen eigentümliche Protoplasmafasern verlieren und dadurch „weicher“, weniger stabil werden; doch bewahrt die „Naevuszelle“ als Rest ihres epidermoidalen Ursprungs den großen bläschenförmigen Kern, wie sie auch ohne Zwischensubstanz aneinander liegen; für solche Zellen scheint Unna die Bezeichnung „epitheloide“ sehr passend. Der Pigmentgehalt der Zellen spielt nach Unna eine sehr große Rolle bei der metaplastischen Umbildung der Zellen, indem die pigmentierten Zellen sich viel schneller ab schnüren.

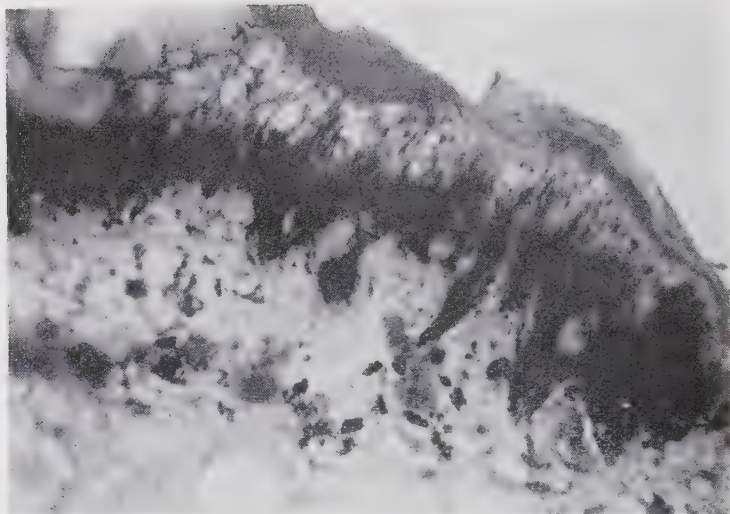


Abb. 1.

Auf die Einzelheiten der histologischen Naevusuntersuchungen von Unna einzugehen ist hier nicht nötig; ebensowenig auf die große

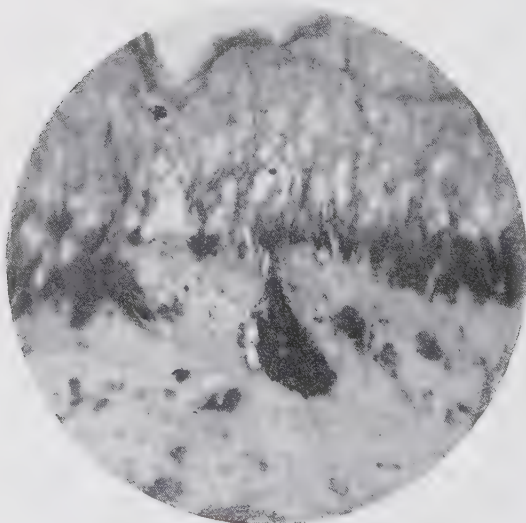


Abb. 2.

Literatur, die seine Theorie hervorgebracht hat und die größtenteils gegen dieselbe gerichtet war. Erst nach und nach, durch die Arbeiten von Kromayer, Hodara, Judalewitsch, Abesser; Delbanco, Fick, Migliorini u. a., gewann die epidermoidale Theorie Terrain, und jetzt stehen wohl die meisten Dermatologen in dieser Frage an Unnas Seite. Ein endgültiger Beweis fehlte jedoch immernoch; so hat schon Schütz in seinen „Naevusbilder und

-Betrachtungen“ (1902) für den endgültigen Beweis die Forderung aufgestellt, daß man lernt, tinktoriell die Endothelzellen und Bindegewebszellen von den Epidermiszellen zu unterscheiden. Dies ist jetzt durch die Blochsche Dopareaktion wirklich ermöglicht.

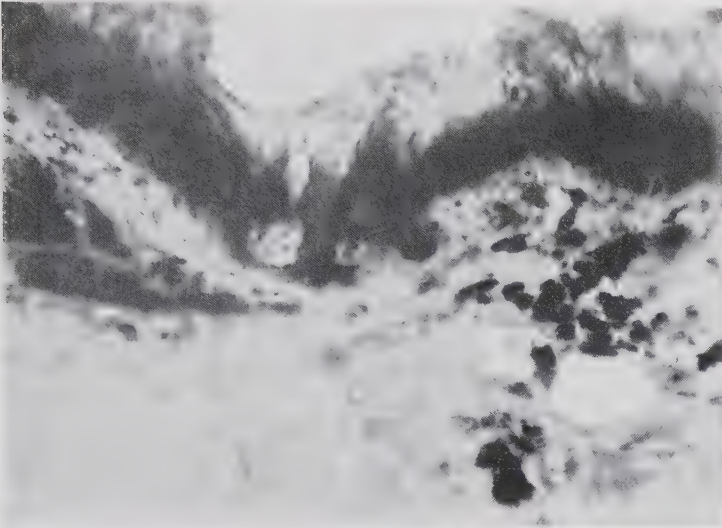


Abb. 3.

Außer durch die überaus interessanten und die ganze Pigmentfrage revolutionierenden Resultate, zu denen Bloch durch diese von ihm

gefundene vitale Reaktion gekommen ist, hat die Dopareaktion auch dadurch eine große Bedeutung, daß sie eine für die Epidermiszellen spezifische Reaktion ist. Zellen, die dopa-positiv reagieren, sind (abgesehen von den durch Polyphenoloxydaseinhalt auch positiv reagierenden Leukocyten) Epidermiszellen oder deren Abkömmlinge. Nun hat Bloch und Ryhiner 1917 wirklich zeigen können, daß die sog. Naevuszellen in zwei pa-

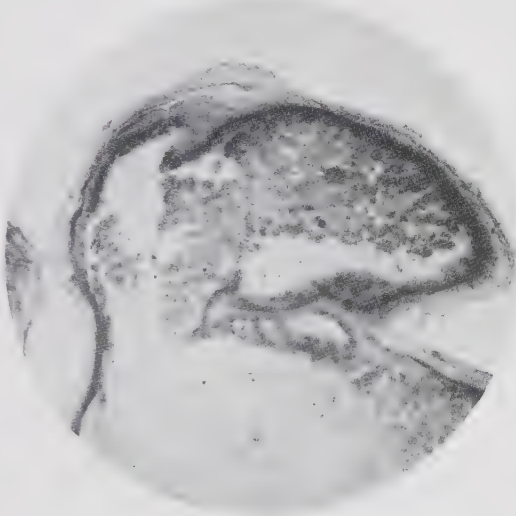


Abb. 4.

pillomatösen Naevi mit Dopa dunkel bis schwarz reagierten, und somit den Beweis erbracht, daß diese Zellen epidermoidaler Natur sind.

Nun habe ich neben anderen Untersuchungen mit Dopa auch die Frage erörtern wollen, wie es mit den sog. „direkten Übergängen“ und

dem „Abtropfungsprozeß“ in den kleinen Pigmentnaevi bezüglich der Reaktion mit Dioxyphenylalanin steht, und bin zu ganz überzeugenden Resultaten gekommen, die ich hier mitteilen will.

Das Material für die histologische Untersuchung waren kleine flache oder nur wenig erhabene Linsenflecke, in einem Falle auch ein Herd von mehr verruköser Form. Das excidierte Gewebe wurde frisch mit dem Gefriermikrotom geschnitten und für 24 Stunden bei 37° in eine 2 promill. Dopalösung (aktiv) gebracht; nach Auswaschen in destilliertem Wasser wurden die Schnitte durch Alkohol und Xylol durchgeführt und in Balsam montiert. Die anatomischen Veränderungen, die durch die Dopamethode sichtbar werden, zeigen die Mikrophotogramme, von denen Abb. 1—3 aus einem „Linsenfleck“ stammen, Abb. 4 aus einem verrukösen Naevus pigmentosus.

In Abb. 1 sieht man die Basalzellen und die Zellen des Rete Malpighi als ein kontinuierliches Band schwarz dopagefärbt, die oberen Zellreihen dagegen nicht. Von den Basalzellen gehen an mehreren Stellen Ausläufer von schmaler oder breiterer Form, eine von kolbenähnlicher Form mit kugelige Endpartie in die Tiefe. Im Corium, das sonst nicht gefärbt ist, liegen (links im Bilde) einzelne dopappositive Naevuszellen. Vergleicht man dieses Bild mit anderen, z. B. Delbancos Abb. 1 (Monatschr. f. pr. Dermatol. 22, 105. 1896), dann findet man eine vollkommen deutliche Übereinstimmung zwischen der „Epithelabtropfung“ in seinen Präparaten und dem meinen. Ein besonders ausgeprägter Fall von „Geborenwerden“ der intracutanen Zellhaufen, die, von epitheloider Abkunft, später Naevuszellen werden, ist in Abb. 2 abgebildet. Auch hier sind die Basalzellen ziemlich stark dopagefärbt, wenn auch nicht in einem so kontinuierlichen Bande wie in Abb. 1. Von den Basalzellen ausgehend, noch mit diesen in Verbindung, steht ein auch stark dopareagierender Zellhaufen, der in das Corium tief hineinragt. Die einzelnen Zellen lassen sich wegen der starken Reaktion nicht gut differenzieren.

In Abb. 3 sieht man dieselbe kontinuierliche Dopareaktion der unteren Epidermiszellen wie in Abb. 1. Auch hier ragen einzelne knospenartige Ausstülpungen von Epidermiszellen in das Corium hinein, und in diesem sieht man Haufen von stark dopareagierenden Naevuszellen; diese Zellen zeigen also durch ihren Gehalt an Dopaoxydase deutlich ihre epitheliale Genese.

Mit vielleicht noch größerer Deutlichkeit geht die ganze Genese des Prozesses aus Abb. 4 vor. Dieses Bild stellt einen Teil eines größeren, verrukösen Naevus dar. Es handelt sich also hier nicht, wie in den früheren Präparaten, um einen eben beginnenden Naevus, so daß man wohl hier nicht von vornherein erwarten kann, die direkten Übergänge zu finden. Doch zeigt sich in diesen Präparaten besonders schön, wie

die dopareagierenden pigmentierten Naevuszellen aus der Epidermis hervorgehen und in die Tiefe wachsen. Auch läßt sich an diesem Schnitt nachweisen, wie die Zellen nach und nach in der Tiefe ihre Dopaoxydase (ihre biochemische Epithelzelleneigenschaft) verlieren.

Von den früheren, für und gegen die epidermoidale Genese der Naevuszellen angeführten Argumenten war keines vollkommen beweisend, da alle von rein strukturellen Veränderungen der Haut ausgingen, von denen viele (Plasmafasern, „Randbindegewebe“, „direkte Übergänge“) teils durch die Präparation verändert sein konnten, teils auf Täuschungen durch die Schnittführung zurückzuführen waren. Die intraepidermoidalen „Inseln“ und die oft unleugbar innige Verbindung zwischen Epithel und Naevuszellengruppen wurden von einigen Autoren als ein zentripetal gerichteter Prozeß aufgefaßt, von anderen als ein in der entgegengesetzten Richtung sich bewegender¹⁾. Es fehlte immer eine sichere epitheliale — und nur epitheliale — Zelleneigenschaft, die an den Naevuszellen erprobt werden könnte. Diese haben wir jetzt in der Dopaoxydase. Schon in seiner ersten Arbeit mit Ryhiner hat Bloch die dopareagierende Eigenschaft der Naevuszellen (verruköser Naevus) zeigen können; durch Untersuchungen an beginnenden Linsenflecken habe ich mit Sicherheit den Einwuchs der dopareagierenden Epithelzellen in das Corium als Beginn der Naevusbildung zeigen können. Die „Abtropfungsbilder“ Unnas haben hierdurch ihre Bestätigung als einleitender Prozeß der Bildung pigmentierter Naevi erfahren.

¹⁾ Eine ziemlich ausführliche Übersicht über diese Theorien und Arbeiten findet man z. B. bei Riecke: Zur Naevusfrage. Dieses Archiv **65**, 65. 1903; und Fick: Über weiche Naevi. Monatsh. f. prakt. Derm. **48**, 396. 1909.

Zur Kasuistik der Kälberflechte.

Von

Prof. Dr. J. Kister und Dr. E. Delbanco.

(Aus dem staatlichen Hygienischen Institut in Hamburg [Direkt. Prof. Dr. Dunbar].)

Mit 3 Textabbildungen.

Auf manchen Gütern kommen häufig bei jungen Kälbern Trichophytieerkrankungen vor, die man auch, weil die Affektion meistens in der Umgebung des Maules auftritt, als Teigmaul oder Maulgrind bezeichnet hat. Die Flechte bildet umschriebene Herde ohne entzündliche Höfe, die kleineren sind mit Schuppen, die größeren mit Krusten bedeckt. Die Tiere haben dabei keine Temperaturerhöhung und befinden sich im allgemeinen ganz wohl. Der Besitzer eines Gutes in Ostholstein, wo diese Flechte häufig vorkommt, schreibt dazu folgendes: Hauptsächlich tritt die Flechte bei den Kälbern hervor, wenn sie 4—8 Wochen alt sind. Sie fängt meistens am Kopf und Hals an und verbreitet sich dann fleckenweise über den Oberkörper. Während des Sommers, also wenn die Tiere im Freien auf der Wiese sind, verschwindet sie, vermutlich durch Einwirkung der Sonne. Im zweiten Winter, bei 1—2jährigen Tieren, erscheint sie wieder, nimmt aber mit steigendem Alter ab, erscheint bei 2—3jährigen Tieren nur ausnahmsweise, bei Kühen eigentlich gar nicht, auch nicht, wenn sie neben jungen, erkrankten Tieren stehen. Übertragung auf Pferde, welche mit erkrankten Tieren auf der Wiese waren, habe ich nicht gesehen. Bei starkem Besatz mit Flechten gedeihen besonders die ganz jungen Tiere schlecht. Auch werden die schlecht genährten Kälber besonders stark befallen. Als Gegenmittel gebrauche ich Jod mit wenig Erfolg. Am besten wirkt noch öfteres Bestreichen mit reinem Petroleum. Bemerken will ich noch, daß mir mehrfach, besonders auch im letzten Winter, Übertragungen auf Menschen, die recht unangenehm wirkten, vorgekommen sind. Diese Fälle wurden mit Erfolg durch Bestrahlung geheilt.

Die zur Untersuchung eingesandten Schuppen der Kälberaffektion ließen, mit verdünnter Kalilauge behandelt, mikroskopisch trichophytieähnliche Wuchsformen erkennen. Auf Mannitagar gebracht wuchsen neben vereinzelt Verunreinigungen nach mehreren (etwa 8) Tagen kleine weißliche Pilzrasen hervor, die weiter in Reinkultur auf Traubenzuckeragar und Mannitagar verimpft, ein an Favus

einerseits, an Trichophytie andererseits erinnerndes Wachstum zeigten. Die Kulturen wuchsen sehr langsam, bei 37° besser als bei Zimmertemperatur. Sie dringen in die Tiefe des Nährbodens ein und sehen von unten her gelblich gefaltet aus. An der Oberfläche bilden sie einen mehr oder weniger gewulsteten, weißen Flaum mit radiär nach der Peripherie verlaufenden Einsenkungen. Das Photogramm läßt dieses schon makroskopisch für Trichophytiepilze verdächtige Wachstum erkennen (Abb. 1). Mikroskopisch boten die Pilze nichts Charakteristisches dar, was besonders wohl auf den Nährboden zurückzuführen ist, auf dem sie in Ermangelung des Sabouraudschen Nährbodens gezüchtet waren.

Um die Trichophytienatur dieser Kultur sicher festzustellen, wurde ein Impfversuch ausgeführt. Fräulein Scheerer, Laborantin am Hygienischen Institut, die sich bereits früher bei der Züchtung von Trichophytiepilzen aus Papiergeld (Deutsche med. Wochenschrift 1918, Nr. 25) einer Impfung unterzogen hatte, stellte sich in dankenswerter Weise auch hierfür zur Verfügung. Ein Stückchen der Kultur wurde unterhalb des

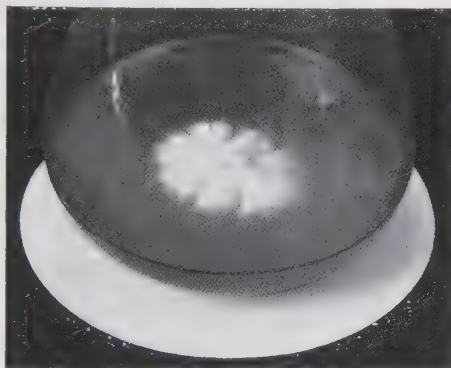


Abb. 1. Kalb.
Traubenzucker (2%) — Pepton (2%) — Agar.

linken Schlüsselbeins kräftig in die Haut verrieben. Wie zu erwarten war, hatte die früher erfolgreiche Impfung mit *Trichophyton cerebri*forme keine Immunität gegen den Pilz der Kälberflechte ergeben. Nach einigen Tagen zeigten sich die ersten Erscheinungen, die in Rötung und Schwellung der Impfstelle bestanden. Es bildete sich dann allmählich eine etwa markstückgroße, wenig gerötete Flechte mit scharfem Epithelrand und girlandenförmiger Umgrenzung heraus, die mit einer Infiltration der Cutis einherging und an der Oberfläche mit feinen, kleienförmigen Schüppchen bedeckt war, im Zentrum abheilend. (Siehe Photogramm Abb. 2.) Aus den Schüppchen der Flechte ließen sich dieselben Pilze wie aus den von den Kälbern stammenden Schuppen und Borken herauszüchten. Die Abbildung zeigt eine Kultur auf Traubenzuckeragar von demselben Alter wie die direkt von der Kälberflechte gewonnene (Abb. 3). Die Flechte wurde mit den üblichen Mitteln behandelt, war jedoch sehr hartnäckig und schwer beeinflussbar. Den Erreger dieser Flechte würde man als *Trichophyton favi*forme album bezeichnen können. Prof. Plaut, dem die Kultur gezeigt wurde, stimmte dieser Bezeichnung zu.

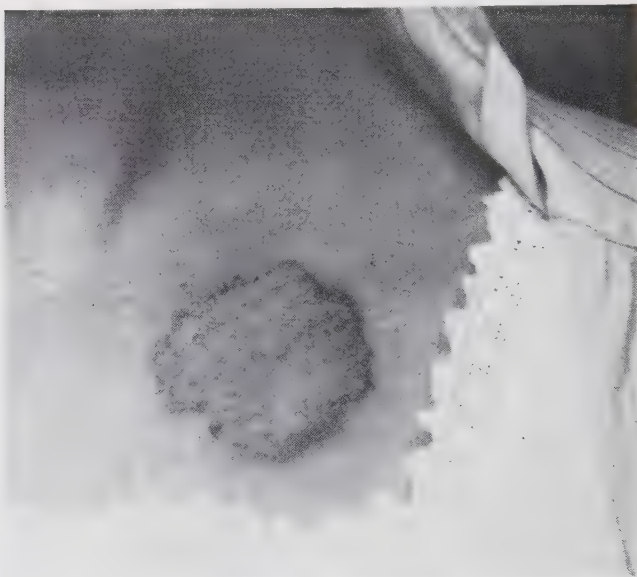


Abb. 2. Scheerer. Hautimpfung.

Bemerkenswert ist die erfolgreiche Übertragung auf den Menschen, die die Angaben des Gutsbesitzers, daß auch Übertragungen von Kälbern auf den Menschen vorgekommen seien, trotz der weiten Verbreitung

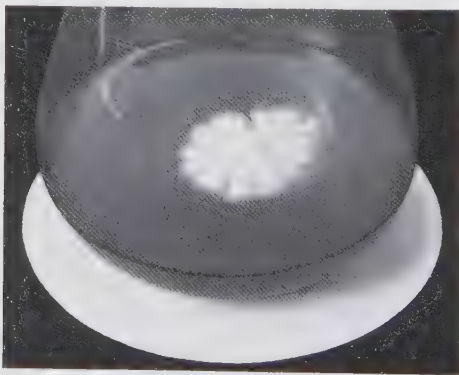


Abb. 3. Scheerer. Traubenzucker (2%) — Pepton (2%) — Agar.

der Bartflechte als wohl möglich nachweist. Plaut beobachtete in Hamburg diese faviforme Trichophytie ausschließlich bei Leuten, die mit Kälbern und Rindern zu tun hatten¹⁾. Der faviforme Pilz soll den gebräuchlichen Mitteln gegenüber widerstandsfähiger sein als der hier meist verbreitete cerebriforme Trichophytiepilz der Bartflechte.

¹⁾ Kolle-Wassermann 5. 1913.

Herpes urethrae. **(Urethritis non gonorrhoeica acuta ohne Bakterienbefund.)**

Von
Priv.-Doz. Dr. E. Klausner (Prag).

Im Anschlusse an die Veröffentlichung eines eigenartigen Falles von Epididymitis und Prostatitis acuta non gonorrhoeica habe ich im Jahre 1914 über einen Typus der Urethritis non gonorrhoeica unbekannter Ätiologie berichtet, der sich von der Waelschen Form durch die Akuität des Beginnes, die günstige, therapeutische Beeinflußbarkeit und die Tendenz zur raschen Abheilung auffällig unterschied.

Es war mir deshalb von Anfang an nicht zweifelhaft, daß die von mir des öfteren beobachtete Form der nichtinfektiösen, akuten Urethritis in keinerlei Zusammenhang mit der allen Venerologen geläufigen, klassischen Urethritis non gonorrhoeica (Waelsch) stand, die

1. durch das lange Inkubationsstadium,
2. den von allem Anfang an exquisit chronischen Beginn und Verlauf,
3. die geringfügigen, subjektiven und objektiven Symptome,
4. den stets auch in den allerersten Stadien der Erkrankung negativen Gonokokkenbefund,
5. den langwierigen, chronischen Verlauf mit in keinem Falle und mit keiner auch der „modernsten“ Behandlungsmethode zu erzielenden, vollkommenen Heilung,
6. die schlechte Prognose quoad durationem morbi et sanationem treffend charakterisiert war.

Königstein, der für die bakterielle, nicht gonorrhoeische Urethritis mit Rücksicht auf den Beginn, Verlauf und Prognose eine Sonderstellung gegenüber der Urethritis unbekannter Ätiologie in Anspruch nimmt, teilt, was letztere anbetrifft, vollkommen die Meinung Waelschs.

Die seinerzeit von mir beschriebene Urethritis acuta unbekannter Ätiologie trat gewöhnlich, wenn auch nicht immer, im Anschluß an einen Geschlechtsverkehr, im letzteren Falle schon am nächsten oder spätestens übernächsten Tage auf. In seltenen Fällen hatte oft monatelang zuvor kein Coitus stattgefunden. Die subjektiven Erscheinungen, bestehend in leichtem Brennen besonders nach dem Harnlassen, waren eigentlich stets gering, hingegen waren die objektiven Symptome oft recht stürmisch. Die Harnröhrenöffnung verklebt, die Urethralschleimhaut derselben intensiv gerötet und geschwollen, die eitrige Sekretion

oft geradezu profus. Das Sekret war entweder dickflüssig eitrig von grünlichgelber Farbe; bei Patienten, bei denen der Zustand schon mehrere Tage bestand, war das Sekret dünnflüssig, wässerig-serös mit makroskopisch sichtbaren grauweißen Flocken. Mikroskopisch war das Charakteristische die absolute Bakterienfreiheit des Sekretes, das in den frischen Fällen fast ausschließlich aus polynucleären, neutrophilen Leukocyten bestand, zwischen welchen zahlreiche runde, kugelige Gebilde (pyknotische Kerne zerfallener Leukocyten) durch intensivere Färbbarkeit hervortraten. In den Flocken des serös-eitrigen Sekretes fanden sich neben den Leukocyten zahlreiche Lymphocyten und oft in Verbänden befindliche Harnröhrenepithelien, von denen manche deutliche Zeichen von Zellzerfall aufwiesen.

Was die Behandlung betrifft, so heilten alle Fälle innerhalb 2 Wochen zum Teil ohne jede Lokalbehandlung, teils nach Injektionen mit Argent. nitr. 0,02—0,05 ad. 200,0 oder Cupr. sulfur. 0,05 ad 200,0.

Ich hatte in meiner ersten Mitteilung auf die Tatsache hingewiesen, daß einen großen Teil der Patienten mit Urethritis acuta unbekannter Ätiologie Studenten der Medizin und vor allem verheiratete Männer bildeten, ein Umstand, den ich im Laufe der weiteren Beobachtungen immer wieder bestätigt fand und der für die Erforschung der Ätiologie dieser Harnröhrenaffektion nicht ohne Bedeutung war.

Ich konnte also folgende Tatsachen feststellen. Studenten (Mediziner) und vor allem Ehemänner erkrankten häufig anschließend an einen Geschlechtsverkehr an einer akuten Urethritis ohne Bakterienbefund. Bald fiel mir in meinen Journalen das Faktum auf, daß gerade ein und derselbe Patient mit den gleichen Erscheinungen mehrere Male, oft nach Monaten und Jahren, wiederkam, die Urethritis acuta ohne Bakterienbefund auch ein zweites und drittes Mal rasch und ohne Folgen abheilte.

Bei fast allen Fällen, besonders aber bei den verheirateten Patienten, fand sich stets die gleiche, typische anamnestische Angabe: verdächtiger, bzw. extramatrimonialer Coitus, Ausbruch der Urethritis tags darauf, spätestens nach 48 Stunden. Stets handelte es sich um besonders ängstliche Individuen, bei denen der kurz vorausgegangene Geschlechtsverkehr entweder wegen der besonderen Befürchtung einer Infektion oder auch wegen der bei den betreffenden Ehemännern noch dazu kommenden moralischen Bedenken tiefgehende Beunruhigung hervorgerufen hatte. Erwähnt soll noch an dieser Stelle werden, daß sicher auch die stärkeren sexuellen Erregungen, besonders bei seltenerem, außerhelichem Verkehr gewisser nervös veranlagter Ehemänner, eine nachweislich große Rolle für das Auftreten von Herpes-simplex-Eruptionen spielen; so ist mir ein Fall bekannt, betreffend einen verheirateten Mann von scharfer Beobachtungsgabe, der, wie er selbst angibt, jedes-

mal nach einer starken, sexuellen Erregung, gewöhnlich außerhalb seines ehelichen Liebeslebens hervorgerufen, mit absoluter Sicherheit mit einer Herpes-simplex-Eruption an der Wangen- oder Lippenhaut reagiert.

Diese Tatsachen waren es, die allein schon an die Möglichkeit denken ließen, es könnte sich bei der abakteriellen Form der akuten Urethritis um einen Herpes urethrae entsprechend dem Herpes progenitalis handeln, von dem bekannt ist, daß die eben angeführten Kategorien von Patienten am häufigsten zum Auftreten solcher Herpeseruptionen neigen. In der Tat gelang es mir in der Folge nachzuweisen, daß im Laufe der Beobachtungen ein und dieselben Patienten einmal mit Herpes urethrae, das andere Mal mit Herpes progenitalis der Glans, des Sulcus glandis oder der Haut des Penis, dann wieder einmal mit Herpes urethrae, d. h. mit den Erscheinungen der Urethritis non gonorrhoeica acuta ohne Bakterienbefund, erkrankt in meine Behandlung kamen. Endlich gelang es schließlich in einem Falle, betreffend einen besonders häufig von Herpes progenitalis heimgesuchten, äußerst ängstlichen und nervösen Beamten, beide Formen des Herpes simplex gleichzeitig festzustellen. Der wieder mit typischem Herpes progenitalis behaftete Patient zeigte daneben die klinisch ganz einer vehementen Gonokokkeninfektion gleichenden stürmischen Erscheinungen der abakteriellen Urethritis acuta. Die Schleimhaut der Urethralöffnung war intensiv gerötet und ödematös mit zahlreichen, etwa stecknadelkopfgroßen, oberflächlich an Aphthen erinnernden Ulcerationen besetzt, die in gleiche Geschwürchen, zum Teil noch intakte Bläschen an der Glans um die Harnröhrenöffnung herum ihre Fortsetzung nahmen.

Zusammengefaßt läßt sich der Schluß ziehen, daß die von mir beschriebene Form der akuten, abakteriellen Urethritis nichts mit dem Krankheitsbilde der Waelschen Urethritis non gonorrhoeica zu tun hat. Sie ist nichts anderes als eine Herpes-simplex-Eruption der Urethra, entsprechend dem Herpes progenitalis der Haut.

Die Charakteristica des Herpes urethrae sind:

1. der akute Beginn, gewöhnlich 24—48 Stunden post coitum, mit intensiver Eitersekretion ohne besondere subjektive Beschwerden bei nervösen Individuen nach verdächtigem bzw. außerehelichem Geschlechtsverkehr;
2. die absolute Bakterienfreiheit des Sekretes;
3. auffallende Zerfallserscheinungen an Leukocyten und Harnröhrenepithelien;
4. die rasche Abheilung ohne besondere Behandlung;
5. das wiederholte Auftreten des Herpes urethrae bei ein und demselben Individuum, häufig abwechselnd oder auch gleichzeitig mit Herpes progenitalis.

Die Hannoversche Mikrosporie-Epidemie und ihr Erreger.

Von

Dr. W. Klehmet,

Assistenzarzt.

(Aus dem Städtischen Krankenhause II Hannover [Direktor Dr. Stümpke].)

Mit 10 Textabbildungen.

Im Oktober 1919 hatte ich in der Dtsch. med. Wochenschr. eine kurze Mitteilung von einer Mikrosporieepidemie¹⁾ veröffentlicht²⁾ mit der Angabe, daß der Erreger wahrscheinlich ein bisher noch nicht beschriebenes Mikrosporon sei. Die Epidemie als solche ist jetzt erloschen, die letzten Krankheitsfälle sind in Heilung. Der Erreger ist durch Kulturverfahren und Impfversuche eingehend studiert, so daß jetzt ein hinlänglich gesichertes Urteil darüber abgegeben werden kann.

Der **weitere klinische Verlauf** hat nicht mehr viel Neues gebracht. Auch das mikroskopische Bild der einzelnen Herde blieb sich weiterhin gleich. Ich verweise deshalb auf meine oben erwähnte frühere Mitteilung. Nach der ersten Veröffentlichung sind aus dem gleichen Waisenhaus noch 6 Kinder zu uns gekommen. Im ganzen sind von uns 41 Fälle behandelt, davon waren 36 Knaben und 5 Mädchen. Die 6 noch später Hinzugekommenen waren alle mit demselben Mißerfolg längere Zeit vorbehandelt. Nicht einmal dort gebrauchte stark ätzende Mittel, nach deren Anwendung Haut, Galea und Periost abgestoßen wurden, so daß der Knochen bloß lag, hatten ans Ziel geführt; denn am Rande dieser Herde übriggebliebene infizierte Haare hatten sogar noch weitere Stellen des Kopfes angesteckt.

Über die Wirkung der Röntgenstrahlen und den weiteren Verlauf der Krankheit danach ist hier noch einiges ausführlicher zu besprechen. Die Dosierung war in allen Fällen die gleiche, wie auch die angewandte Technik stets dieselbe war. Es wurden je nach der Größe des Kopfes bei 4—6 Einstellungen 10 x mit $\frac{1}{2}$ mm Alum. Filter gegeben. Nur in Fällen, bei denen der Herd im Nacken oder der Stirn nur wenig auf die behaarte Kopfhaut übergriff, wurde nur diese eine Stelle mit ihrer Umgebung geröntgt, sonst stets der ganze Kopf. Die Wirkung an sich war immer die gleiche: Nach Ablauf der üblichen Zeit fielen die Haare der gesunden Umgebung aus, bzw. ließen sie sich schmerzlos epilieren. Die Wirkung auf die infizierten Haare dagegen blieb, wie in der ersten Mitteilung schon als besonders auffallend erwähnt, oft vollkommen aus. Ja, diese Haare antworteten mit vermehrtem Wachstum. So sind es 6 besonders hartnäckige Fälle, die im Laufe von etwa 9 Monaten 3 mal geröntgt werden mußten. Bei 21 genügte eine

¹⁾ Im Hinblick auf diese Epidemie ist von meinem Chef, Herrn Dr. Stümpke, im Nov. v. Js. im hiesigen Med. Verein ein Vortrag gehalten, in dem auch besonders auf Diagnose, klinischen Verlauf und Therapie eingegangen wurde.

²⁾ Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 43. 1919.

2malige Bestrahlung, 14 reagierten schon auf die erstmalige Dosis. Bei diesen war der Verlauf folgender: Die infizierten Haare konnten, wenn die der gesunden Umgebung sich leicht epilieren ließen, z. T. in toto herausgezogen werden; die übrigen brachen bei der Epilation wie bei der Mikrosporie üblich in der Haut ab. Es wuchs dann aber nicht wie sonst in einigen wenigen Tagen das Haar wieder durch die Haut hindurch. Die Follikelschwellungen, die dem Herd das plateauartige Aussehen gegeben hatten, gingen in etwa 3—4 Wochen zurück. Die Schuppung der Epidermis hörte auf. Nach ungefähr 6 Wochen erschienen die übriggebliebenen Haarstümpfe an der Oberfläche. Sie folgten jetzt leicht dem Zuge der Epilationspinzette und zwar mit ihrem Bulbus. Damit war Heilung eingetreten. Dies Sichtbarwerden der Stümpfe beruhte nicht auf eigenem Wachstum, sondern das von der Haarpapille nach zeitweiliger Ruhe neugebildete Haar — in allen Fällen ein lanugoartiges — drängte den Stumpf des alten abgestorbenen hinaus. Feinste punktförmige, narbenähnliche Vertiefungen an der Stelle der Follikelöffnungen bezeichneten in diesen Fällen stets den früheren Sitz des erkrankten Haares.

Eine andere Art der Heilung zeigten die Fälle, die 2 oder gar 3 mal geröntgt werden mußten. Eine Norm des Heilungsverlaufs läßt sich hier nicht feststellen. Bei einigen der kleinen Patienten, die durch die erste und auch durch die zweite Bestrahlung nicht beeinflusst wurden, gingen nach der zweiten bzw. dritten die Erscheinungen zurück, in der Art, wie es oben beschrieben ist. Was die Unwirksamkeit der ersten oder zweiten Bestrahlung verursacht hat, war nicht sicher festzustellen. Ein spezifischer Einfluß des Mikrosporons selbst ist schwer vorstellbar, noch dazu es sich doch um die Wirkung auf die Haarpapille handelt, die immer frei ist von Pilzelementen. Ich habe fast den Eindruck, als sei die vorausgegangene Behandlung mit Salben nicht schuldlos. Trotz gründlicher Entfernung der Salbenreste mit Benzin usw. vor dem Röntgen mögen der mit Fett vollgeseogene Sporenmantel und die reichlich in die Follikel eingeriebene Salbe die Wirksamkeit der Strahlen so abgeschwächt haben, daß sie nicht mehr als Epilationsdosis gelten konnten. Daß kein Dosierungsfehler vorlag, wird durch das schon oben erwähnte Ausfallen der Haare in der gesunden Umgebung bewiesen. So wäre es auch zu erklären, daß in vielen Fällen die Papille auf die Bestrahlung als auf eine anregende Dosis mit verstärktem Wachstum reagierte. Aus dieser Annahme zog ich die Nutzenanwendung und behandelte später, wenn sofortiges Röntgen nicht möglich war — durch Gassperrstunden mußte zeitweilig der Betrieb sehr eingeschränkt werden —, nie vorher mit Salben, sondern nur mit heißen Essigsaure-Tonerde-Kataplasmen; bei draußen vorbehandelten Fällen wurde 10—14 Tage mit dem Röntgen gewartet. Der Erfolg spricht bis zu einer gewissen Grenze für diese Annahme; denn in diesen Fällen kam ich meist, allerdings auch nicht immer, mit der ersten Dosis zum Ziel. Auffallend bleibt aber, daß weder meines Wissens andernorts noch bei uns bisher in Trichophytie- oder Mikrosporiefällen unter ähnlichen Voraussetzungen bei richtiger Dosierung derartige Versager beobachtet worden sind.

In der Mehrzahl dieser Fälle spielte sich aber der Heilungsvorgang folgendermaßen ab: Mit jeder Bestrahlung nahm auf der befallenen Stelle die Zahl der infizierten Haare ab. So gab es Herde, auf denen sich die meisten Haare nach der ersten Bestrahlung in toto epilieren ließen. Es wuchs dann ein feines Lanugo zur üblichen Zeit, zwischen dem spärlich infizierte Haare standen; jedem Versuch einer Epilation trotzten diese, indem sie wie unbehandelte Mikrosporie-Haare abbrachen. In einigen Fällen hatte das Lanugo schon wieder normalem Haarwachstum Platz gemacht, und immer noch ließen sich bei genauerer Untersuchung kranke Haare feststellen. Alle bisher verwandte Mühe war umsonst gewesen,

der Fall mußte nochmals voll geröntgt werden; erst dann kam die Krankheit zum endgültigen Abschluß.

Bei anderen Kindern verringerte sich nach dem ersten und zweiten Bestrahlen die Zahl der nachwachsenden Stümpfe nur wenig. Nur vereinzelte Haare ließen sich in toto epilieren. Da zwischen den einzelnen Röntgenbestrahlungen tunlichst ein Vierteljahr Pause gemacht werden sollte, so boten diese Patienten nach halbjährigem Krankenhausaufenthalt im Grunde dasselbe Bild wie bei ihrer Aufnahme. Aber auch hier wirkte die dritte Bestrahlung heilend. Mindestens 3 Wochen lang vor ihr war jede Salbenbehandlung ausgesetzt worden. Diesen langsam ausheilenden Fällen eigentümlich war das Fehlen der oben beschriebenen narbenähnlichen Bildungen, so daß späterhin durch nichts der ehemalige Ort der Erkrankung sich von der übrigen Kopfhaut unterschied.

Die Therapie unterstützend und den Krankheitsverlauf erheblich abkürzend erwiesen sich, wie schon in der ersten Mitteilung betont, die Follikelteilungen. Stets waren ja die Follikel der befallenen Haare entzündlich geschwollen. Bisweilen abscedierten mehr oder minder zahlreiche Follikel. Diese kleinen Eiterherde, die nie konfluieren und nie das Bild eines wirklichen Kerion Celsi zeigten, wurden nach 4—5 Wochen spätestens resorbiert. Stets war dann das erkrankte Haar entweder vorher spontan mit seinem Bulbus ausgefallen, oder es hatte sich in dieser Zeit in toto epilieren lassen. Diesen natürlichen Heilungsvorgang suchten wir durch lebhaft die Haut reizende Mittel, wie Pyrogallol, Sap. virid., Ol. Terebinth. usw. zu unterstützen und nachzuahmen. Es gelang auch, aber doch nur beschränkt, genau wie auch in keinem Falle eine vollkommene Spontanausheilung auf diese Weise stattfand, da niemals alle Follikel eines Herdes zur Abscedierung gelangten.

In der Hauptsache stimmt die Heilung nach Röntgenbestrahlung mit dem Bilde der spontanen, wie es Sabouraud¹⁾ gibt, überein. Nur finde ich, daß die zwischen den gesunden übriggebliebenen einzelnen kranken Haare nicht, wie S. es angibt, so schwer zu finden sind. Denn im Gegensatz zu seiner Annahme: „ils sont fins“, sind sie — ganz abgesehen von dem Sporenmantel — besonders dick und unterscheiden sich dadurch leicht von dem Lanugo und auch von dem zuerst danach wachsenden normalen Haar; von diesem auch noch durch ihre stumpfere und etwas hellere Farbe.

Auch wir fanden infizierte Haare, die im Schutz der sie umgebenden neuge wachsenen gesunden eine Länge bis zu $1\frac{1}{2}$ cm erreichten, längere wurden nicht beobachtet. Eine Weiterverbreitung der Krankheit von diesen alten „überständigen“ infizierten Haaren bei demselben Kinde hat hier nie stattgefunden. Die von diesen Haaren angegangenen Kulturen und positiven Impfversuche beweisen aber die Lebensfähigkeit und Virulenz der Sporen. Das war der Grund, in allen Fällen auf stationärer Krankenhausbehandlung zu bestehen, was auch nach Überwindung einiger Schwierigkeiten gelungen ist. Da auch die geröntgten Kinder noch infektiös sind, wäre uns bei ambulanter Behandlung wohl kaum die Beschränkung auf verhältnismäßig so wenig Fälle und die anscheinend jetzt vollkommene Sistierung der hiesigen Epidemie gelungen. Es wurde auch kein Kind von uns entlassen, ehe nicht eine abschließende Beobachtungszeit in den von Infektiösen abgesonderten Räumen erlaubte, eine sichere Heilung zu konstatieren. Diese wurde angenommen, wenn während der über mehrere Wochen ausgedehnten Beobachtungsdauer keine infizierten Haare mehr nachwuchsen. Mindestens waren dann bei dem Kind während eines Verlaufs von 6—8 Wochen keine kranken Haare mehr gefunden worden. Natürlich wurde während dieser ganzen Zeit jedes nur im geringsten verdächtige Haar oder eine verdächtige Schuppung

¹⁾ Maladies du cuir chevelu. III. Les Teignes. Paris 1910.

mikroskopisch untersucht. Eine Infektion des jungen Haares wurde nie beobachtet.

Im Waisenhaus von mir vorgenommene Nachuntersuchungen in ungefähr monatlichen Abständen haben ergeben, daß einmal alle Kinder bis heute frei von Rezidiven geblieben sind, zweitens, daß bisher in allen Fällen die Mikrosporie allein keinen bleibenden Haarausfall verursacht hat.

Anders ist das Bild, wenn mit der Mikrosporie eine Impetigo contagiosa vergesellschaftet war, wie wir es in 3 Fällen hatten. Schon der Aufnahmebefund war dann ein ganz anderer: Auf dem Kopf sahen die von beidem betroffenen Stellen weder wie ein Impetigo — noch wie ein Mikrosporieherd aus. Sie boten ein Bild, das an ein Kerion erinnern konnte; in andern Fällen war so starke Borkenbildung vorhanden, wie sie zuweilen bei der Impet. contag. alter oder dekrepider Leute beobachtet wird. Merkwürdig war es auch, daß diese Impetigo-Mikrosporieherde nie einfach münzenförmig aussahen, wie es jede dieser Krankheiten für sich im allgemeinen tut, sondern meistens wurde ein Ring gebildet, der zuweilen nicht geschlossen war und sich dann hufeisenförmig präsentierte. Die von diesem Wall umgebene Stelle der Kopfhaut zeigte vollkommen normales Haarwachstum. Allen diesen Fällen gemeinsam war der schließliche Ausgang in eine absolut haarlose, etwas unter dem Hautniveau liegende Narbe. Diese Impetigo-Mikrosporieherde heilten übrigens wesentlich schneller als die reinen Mikrosporieherde desselben Kopfes; wohl analog der spontanen Heilung infolge der Follikelentleerungen.

Herde auf der unbehaarten Haut wurden bei 16 Kindern gefunden, also in einer großen Zahl. Ihre Lokalisation war mit Ausnahme der unteren Extremitäten an allen Körperteilen ungefähr gleichmäßig. Von einer Prädispositionsstelle konnte jedenfalls nicht gesprochen werden. Zur Beobachtung kamen münzenförmige, ringförmige und irisähnliche Bildungen. Niemals wurde Bläschen- oder gar Eiterbildung gesehen. Sie schwankten zwischen Erbs- und Handtellergröße. Unter antiparasitärer Behandlung heilten sie stets bald ab. In Wirklichkeit ist die Zahl der bei dieser Epidemie mit Herden auf der unbehaarten Haut beobachteten Kranken noch größer, weil sich bei verschiedenen Kindern des Waisenhauses die Mikrosporie nur hier manifestierte. Diese Fälle wurden nicht aufgenommen; sie wurden gleich nach ihrer jeweiligen Entdeckung im Waisenhaus isoliert, mit Jodtinktur usw. behandelt und heilten dann in kurzer Zeit ab.

Die Behandlung mit Trichophytin, Trichon und Pyhagen war gänzlich erfolglos. Ebenso Einspritzungen von Ol. Terebinth haben, wie jetzt am Schluß der Beobachtung mit Sicherheit gesagt werden kann, die Heilung nicht abkürzen können.

Den Trichophytiden ähnliche Efflorescenzen sind bei uns nicht zur Beobachtung gekommen.

An dieser Stelle möchte ich noch erwähnen, daß durch reichliche Behandlung mit Salben, deren Grundlage meist Vaseline war, bei einzelnen Kindern außerordentlich starke Comedonenbildung aufgetreten ist. Die Gesichtsfarbe dieser Kinder erschien aus einiger Entfernung fast schwarz. Die Beseitigung dieser Comedonen erwies sich als sehr schwierig und ist in einigen Fällen bis zur Entlassung der Kinder nicht vollkommen gelungen. Es muß entschieden eine Disposition für dieses „Vaselinoderm“ angenommen werden; denn wenn überhaupt, trat es bei dem betreffenden Kind bald nach Beginn der Therapie auf.

Als weiteren Nebebefund möchte ich ein gehäuftes Auftreten von Molluscum contagiosum nicht unerwähnt lassen. Ich bemerkte es zuerst im Spätsommer an der Stirn eines Kindes, das besonders reichlich mit Comedonenbildung behaftet war; kurze Zeit danach bei einem weiteren ebensolehen. Dann kam fast in jeder Woche der eine oder der andere neue Fall hinzu, so daß schließlich bei

11 Kindern diese Neubildung zu finden war. Die meisten waren gleichzeitig mit starker Comedonenbildung behaftet. Bei meinen Nachuntersuchungen im Waisenhaus fand ich auch noch bei weiteren Kindern beginnende Mollusc. contag., die bei ihrer Entlassung noch frei davon waren. Stets saßen sie im Gesicht vornehmlich in den Mundwinkeln und an den Augenlidern. So fanden sich in einem Falle im rechten Mundwinkel 12 Mollusc. contag. dicht gedrängt von Stecknadelkopfbis Linsengröße. An den sonst bekannten Lieblingsitzen, dem Genitale und der Umgebung des Anus sind sie hier in keinem Fall aufgetreten.

Infektionen des Pflegepersonals sind 3 zu verzeichnen. Es handelte sich jedesmal um Erwachsene im Alter über 26 Jahre. Einmal betraf es eine Krankenschwester des hiesigen Kinderkrankenhauses, die sich viel mit einem Mikrosporiekind beschäftigt hatte, ehe es als solches erkannt wurde. In den zwei weiteren Fällen erkrankten eine Schwester und eine Pflegerin, die beide auf unserer Mikrosporie-Station mit Epilieren viel beschäftigt waren. Alle 3 Male war der Sitz der Erkrankung die zarte Haut zwischen den Mammae. Die Herde heilten unter antiparasitärer Behandlung in kürzester Zeit ab. Hier wie auch bei den Hautherden der Kinder wurde nie über Juckreiz geklagt.

Makroskopisch bot das erkrankte Haar mit seinem Sporenmantel das gewöhnliche Bild des Mikrosporiehaares. Bei der **mikroskopischen Untersuchung** ungefärbter Stümpfe ließen sich in allen Fällen reichlich Pilzelemente nachweisen. Die den untersten Teil des Haares umgebende grauweiße Hülle bestand aus dicht an- und übereinandergelagerten gleichmäßig polygonal geformten kleinen Sporen 2μ groß. Nach den üblichen Methoden der Aufhellung des Haares traten die im Inneren des Haarschaftes verlaufenden scheinbar selten septierten Mycelfäden hervor. Sie waren verschieden breit und besaßen eine deutlich als helleren Streifen erkennbare Hülle. Klarer wurde das Bild im gefärbten Präparat. Man erkannte

1. Mycelien, $1,5-2,5\mu$ breit, selten septiert; ihre Hauptverlaufsrichtung war in der Längsrichtung des Haares, aber nicht gerade, sondern in unregelmäßig flach-S-förmigen Windungen, so daß sie selten auf eine längere Strecke hin sichtbar waren. Ihre oben im Haar spärlichen, nach unten zu häufiger werdenden Seitenzweige wuchsen stets im selben Sinne, damit die einzige hier beobachtete Verlaufsrichtung, nämlich wurzelwärts, anzeigend. Nach unten zu wurden sie schmäler. Unterhalb des Sporenmantels bildeten sie oft ein dichtes Geflecht, die sog. Adamsonsche Quaste.

2. Mycelien, ebenfalls nach unten wachsend, aber häufiger septiert; die einzelnen Abschnitte bildeten meist Rechtecke, die 2—3 mal so lang als breit waren. Auch diese Mycelien verliefen gewunden; sie waren „knorriger“; im Gegensatz zu den beschriebenen endeten sie häufig in Mycelsporen, die auffallenderweise an Dicke meist wesentlich den Faden, aus dem sie entstanden, übertrafen ($5-8\mu$ breit). Ihre Form war nicht regelmäßig, aber annähernd quadratisch; an Größe übertrafen sie die Sporen, aus denen der äußere Mantel gebildet wurde, und sie ließen sich dadurch sowie durch die ihre Entstehung aus einem

Myzelfäden erkennen lassende Anordnung von jenen gut unterscheiden. In jeder Höhe des Haares waren sie zu finden, soweit sich überhaupt Pilzelemente nachweisen ließen. Am meisten sah man sie in der Höhe und etwas oberhalb der Adamsonschen Quaste.

Häufig waren im ungefärbten Haar silberglänzende, bzw. etwas dunkler erscheinende Fäden sichtbar, ohne Septen und auch nicht die doppelkonturierte Hülle erkennen lassend. In ihrem Verlauf und ihren stets nach unten, der Wurzel zu, gerichteten Verzweigungen glichen sie genau dem intrapilären Mycel. Es handelt sich hierbei, wie es auch andere von den verschiedensten Haarmykosen beschreiben, um abgestorbene Mycelien, die dann von Luft eingenommen wurden.

Kurz oberhalb des Bulbus hörte das Pilzwachstum auf. Das intrapiläre Mycel faserte sich sozusagen in der Adamsonschen Quaste auf; sie bildete die am tiefsten hinabreichende Form des Pilzes. Eine Ausnahme machten die Kolbenhaare. Während die Sporenscheide hier wie sonst oberhalb des Bulbus aufhörte, war bei ihnen der Kolbengrund dicht angefüllt mit Mycelien. Sie färbten sich mit den Farblösungen hier so stark, daß nur durch intensivste Beleuchtung im Mikroskop die einzelnen Fäden erkennbar wurden.

Das Wachstum der Pilze im Haar stimmt also im wesentlichen mit dem, wie es Sabouraud als typisch für das Mikrosporon beschreibt, überein.

Das Mycel in den Epidermisschuppen der Kopfhaut zeigte im mikroskopischen Bilde mit dem der unbehaarten Körperhaut völlige Übereinstimmung. Die im ungefärbten Präparat beobachteten Fäden sind verschieden breit ($1-1,5 \mu$); sie teilen sich ziemlich häufig, ohne dabei wesentlich an Stärke abzunehmen. Das leicht gekörnt erscheinende Innere hebt sich scharf gegen die ziemlich dicke, stark lichtbrechende Hülle ab. Der Verlauf des Mycels ist regellos; bald in flachen, bald in stärkeren Bogen und Knicken zieht es, ohne in derselben Zelllage zu bleiben, durch das Epithel. Rückschlüsse auf die Zellgröße der betreffenden Epithelien, indem die Fäden etwa diese regelmäßig umsäumt hätten, läßt ihr Wachstum nicht zu. Ich betone dies aus einem später noch zu erörternden Grunde. Im gefärbten Präparat erkennt man, daß die Mycelien ziemlich eng septiert sind. Da nun die Hülle ungefärbt bleibt, erscheint der Faden aus lauter Rechtecken zusammengesetzt, die durch verhältnismäßig breite Lücken getrennt sind. Auch die Granulierung tritt nach Färbung stärker hervor; zuweilen erscheint durch Ballung des Protoplasmas das einzelne Glied nochmals septiert. Das erste Septum des abgehenden Zweiges liegt immer ein Stück vom Stamm entfernt, wodurch diese Glieder oft Y-förmig erscheinen. In der Mehrzahl der Präparate war an einer oder an mehreren Stellen der Zerfall in Mycelsporen zu erkennen. Eine andere Art der Fortpflanzung konnte ich in der Epidermis nie beobachten.

Um vergleichende **Kulturversuche** anstellen zu können, bemühte ich mich, die zur Bereitung des Sabouraudschen Milieu d'épreuve nötigen Stoffe zu erhalten. Es ist mir leider nicht gelungen; und noch im März d. J. wurde mir über Straßburg mitgeteilt, daß die betreffende französische Firma aus Ausland nicht liefert. Wenn im folgenden von M. d'épreuve und von M. de conservation geschrieben wird, so sind damit Nährböden gemeint, die zwar nach dem Sabouraudschen Rezept aber nicht mit den Materialien von Cogit hergestellt sind. An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Plaut meinen ergebensten Dank aussprechen für seine Anregungen und Ratschläge, die mir das Einarbeiten in diese Materie wesentlich erleichtert haben. Für meine Versuche benutzte ich nicht nur die beiden Sabouraudschen Nährböden, denn wenn auch M. d'épreuve wohl meist ein günstiger Nährboden ist, so bleibt doch immer die Möglichkeit, durch die Verwendung weiterer Nährböden neue Merkmale des Pilzes zu finden, und es lag mir um so mehr daran, die Eigentümlichkeiten unseres Mikrosporons zu studieren und eingehend zu beschreiben, als jetzt auch andernorts gleiche oder ähnliche Epidemien herrschen, und als der Pilz auf diese Weise desto eher spezifiziert werden kann. Meine exakt zubereiteten Nährböden verdanke ich dem hiesigen Medizinal-Untersuchungsamt. Dem Vorsteher, Herrn Prof. Dr. Kirstein möchte ich auch an dieser Stelle für sein liebenswürdiges Entgegenkommen danken. Die Kulturen standen stets bei mir im Zimmer, bei einer Temperatur, die sich zwischen 21° und 25° C bewegte.

Haarmaterial auf M. d'épreuve in Röhrchen oder Erlenmeyerkolben ausgelegt, zeigte mikroskopisch am 2. oder 3., makroskopisch gewöhnlich am 3. bis 4. Tag beginnendes Wachstum. Um das Stümpfchen herum erscheint ein ganz kurzer grauer Flaum, von hier geht ein feinstes strahliges Wachstum aus, mehr in als auf dem Nährboden. Am 6. Tag erreicht die Kultur einen Durchmesser von 6, am 10. meist den von ca 10 mm; makroskopisch hat sich dabei ihr Charakter nicht verändert. Die Abstände zwischen den einzelnen Strahlen sind ziemlich breit. Die Kultur ist so fein, daß sie bei Betrachtung von oben kaum, etwas besser bei seitlicher wahrzunehmen ist; am deutlichsten erkennt man Einzelheiten bei Durchsicht. Um diese Zeit beginnen Verzweigungen sichtbar zu werden. Nach 14 Tagen ist die Kultur im Mittel 14 mm breit, in die Tiefe ist sie dabei nur unwesentlich gewachsen. Die Mycelfäden sind jetzt reich verzweigt, besonders in den zentralen Partien, so daß bei Durchsicht hier die Kultur auch dichter erscheint. Jetzt beginnt die Unterseite, vornehmlich die Mitte, einen gelben Farbton anzunehmen, der mit dem Älterwerden der Kultur allmählich dunkler wird, und der bei 2 Monate alten und noch älteren, nicht mehr wachsenden, ausgesprochen braun aussieht. In Wirklichkeit färbt sich nicht die Kultur, sondern, wie weiter unten deutlich wird, sondert der Pilz einen Farbstoff ab, der in den Nährboden übergeht. In der dritten Woche ungefähr beginnt das Mycel etwas tiefer in das Nährsubstrat zu tauchen. Ich habe aber nie ein 2 mm überschreitendes Dickenwachstum gesehen. Die Kultur wächst fast ausnahmslos konzentrisch weiter, so eine kreisrunde, nicht über die Oberfläche des Nährbodens erhabene Scheibe bildend. Wie im Beginne bildet die Randzone immer ein feiner

Strahlenkranz, zentralwärts folgt dann ein Ring, in dem die Verzweigungen sichtbar sind, zur Mitte hin lassen sich Einzelheiten nicht mehr erkennen. In 4 Wochen ist meist ein Durchmesser von 40 mm erreicht. Zu dieser Zeit treten makroskopisch sichtbar werdende Veränderungen auf. An verschiedenen Stellen, ganz regellos angeordnet, nur nicht in der äußersten Randzone, erkennt man, am besten bei seitlicher Beleuchtung, größere und kleinere Stellen mit einem zarten, grauweißen Flaum bedeckt. Es sieht aus, wie wenn nach Fortnahme eines Wattestückchens hier und da feinste Teilchen an der Oberfläche haften geblieben wären. Im weiteren Verlauf wird das Aussehen der Kultur etwas stumpfer, die ganze Oberfläche, soweit sie nicht von dem eben beschriebenen Flaum bedeckt ist, erscheint wie angelaufen, dem grauweißen Hauch einer reifenden Pflaume vergleichbar. Bei Durchsicht, besonders in Röhrenkulturen erscheint die Kultur von dieser Zeit an feinwollig. Weitere makroskopische Veränderungen habe ich auf diesem Nährboden nicht feststellen können (Abb. 1 u. 2). Ein Durchmesser von 60 mm war das Höchste, was eine Kultur erreicht hat, trotzdem weitere Ausdehnungsmöglichkeit vorhanden war. Aus einem später zu erörternden Grunde beschreibe ich von allen Nährböden auch das Wachstum der von den primären abgeimpften und weitergezüchteten Kulturen. Auf *M. d'épreuve* entwickeln sich diese sekundären und tertiären wie die Mutterkultur, nur in etwas kürzerer Zeit.

Auf *Milieu de conservation* ist das Wachstum bezüglich der Schnelligkeit nicht wesentlich von dem auf *M. d'épreuve* verschieden. Die Entwicklung des Pilzes ist hier aber üppiger. Bald nachdem der feine Mycelsaum um das ausgelegte Haarstückchen zu erkennen ist, fällt die größere Dichte der Fäden auf. Auch bleibt die junge Kultur nicht so lange spiegelnd glänzend, sondern die Nährbodenoberfläche wird schon ungefähr am 10. Tage stumpf. Zu Beginn der 3. Woche tritt um das Haarstückchen herum ein feiner grauweißer Flaum auf, der sich dann schnell peripherwärts, aber nicht konzentrisch ausbreitet und dabei an Dichte zunimmt, während der graue Farbton in ein reines Weiß übergeht. Am Ende der 4. Woche ist dieser Flaum deutlich über die Oberfläche des Nährbodens erhaben, ihm flach aufsitzend; es ist dies aber nicht überall gleichmäßig, sondern dieses sich etwas Emporheben geht vom Zentrum nach einer oder der anderen Seite der Kultur, zuweilen sektorförmig aus. Dabei bleibt das diesen Flaum bildende Luftmycel kurz und steht so eng gedrängt, daß es einem ganz kurz geschorenen Samt ähnelt. Auch hier wächst die Kultur konzentrisch weiter, wobei die Randzone durch ein kurzstrahliges glänzendes Mycel gebildet wird. Auch auf den ältesten Kulturen bleibt dieser Randstreifen frei von dem Flaum, der schließlich bis auf wenige Stellen dem Nährboden aufsitzt. Faltenbildung habe ich nie beobachtet.

Von der primären übergeimpfte Kulturen sind insofern von jener abweichend, als sie erheblich schneller wachsen und ihre charakteristischen Eigenarten in verstärktem Maße zeigen. Der Flaum ist nicht nur früher der Kultur aufsitzend, sondern sein reinweißes Luftmycel wird auch oft bis 2 mm lang.

Auch auf 3 proz. Gelatine entwickelt der Pilz ein lebhaftes Wachstum. Am 4. oder 5. Tage erscheinen unter dem ausgelegten Haarstück in die Gelatine hineinwachsend feinste Mycelfäden. Nur bei genauestem Mustern sind bei seitlicher Betrachtung, nach einigen Tagen auch auf der Oberfläche wachsende feine Fäden erkennbar. Zu Beginn der zweiten Woche ist das Mycel in den Nährboden hineingewachsen; die Kul-

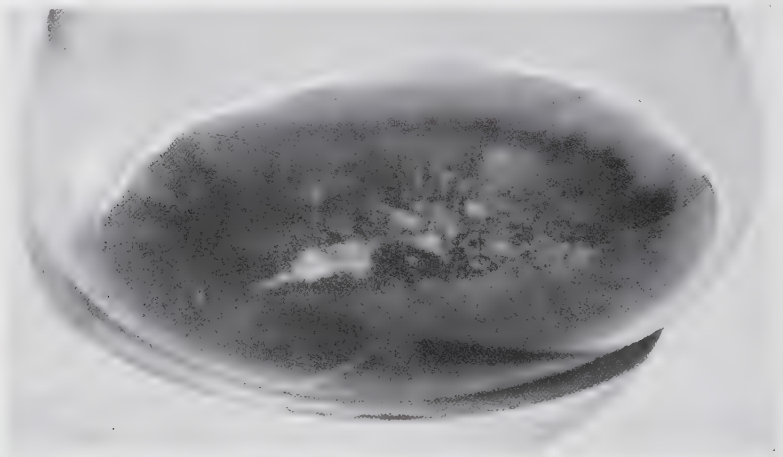


Abb. 1. 8 Wochen alte prim. Kultur auf M. d'épr. $\frac{1}{1}$ nat. Größe.

tur ähnelt jetzt einem feinen Daunenflöckchen. Sie ist jetzt etwas in den Nährboden hineingesunken, so eine flache Delle bildend. Am Anfang der 3. Woche tritt um das Haarstückchen herum ein weißer stecknadelkopfgroßer Flaum auf, wie er als erstes Wachstumzeichen auf dem M. d'épreuve beschrieben ist. Die Kultur ist sonst spiegelnd, das Wachstum in den Nährboden hinein hat aufgehört. Die Gelatine ist nicht verflüssigt. Gegen Ende dieser Woche hat sich der weiße, auch hier wieder sehr dichte Flaum weiter ausgedehnt; um ihn herum ist die Oberfläche stumpf, die ziemlich breite Randpartie ist weiter spiegelnd. Mit dem Weiterwachsen der Kultur nimmt die durch sie bewirkte Eindellung an Umfang zu, aber immer bleibt sie verhältnismäßig flach; dort, wo der Flaum beginnt, hebt sie sich wieder, einen runden Buckel bildend. Hier tritt jetzt wieder der gelbe Farbton auf, nur etwas heller als bei den zuerst beschriebenen Nährböden. Zu dieser Zeit (4. bis

5. Woche) beginnt die Gelatine sich zu verflüssigen. In Röhrenkulturen wächst der Pilz am Glas entlang bis auf den Grund; aber nie sah ich das ganze Röhren von einer Kultur angefüllt, stets bleiben Strecken vom Pilz nicht durchwachsender Gelatine übrig. Mit dem Weiterwachsen dehnt sich der Flaum über die ganze Oberfläche der Kultur aus. Das Gelatineröhrchen ist dann von einem gleichmäßigen weißen Mycelrasen bedeckt. Der Farbton unter der Kultur wird immer brauner. Nach 6 Wochen ist die Gelatine gewöhnlich vollkommen flüssig. Sie ist jetzt aber nicht wie im Beginn hellgoldgelb, sondern

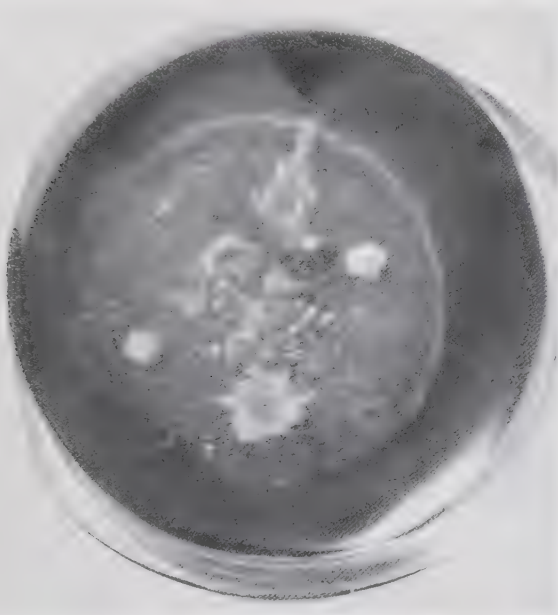


Abb. 2. Dieselbe Kultur 4 Mon. alt, $\frac{1}{1}$ nat. Größe.

gleichmäßig dunkelbernsteingelb. Der vom Pilz ausgeschiedene Farbstoff ist also in die Gelatine übergegangen.

Bei einer Serie war infolge eines Versehens die Temperatur eine zu hohe geworden. Durch die daher flüssig gewordene Gelatine waren die ausgelegten Haarstückchen bis auf den Boden gesunken. Zur gewohnten Zeit entwickelte sich vom Boden aus die Kultur, zunächst eine feinverästelte kugelige Flocke bildend. Nach 5 Wochen hatten die Mycelien die Oberfläche erreicht, und in den nächsten Tagen bildete sich hier derselbe gleichmäßige kurze, reinweiße Rasen.

Im Verhalten der von den primären Kulturen übergeimpften ist kein wesentlicher Unterschied zu konstatieren.

Das verhältnismäßig üppige Wachstum auf dem nur peptonhaltigen M. de conservation im Gegensatz zu dem kohlehydratreichen M. d'épreuve veranlaßte mich, das Wachstum auf einem noch stärker peptonisierten Nährboden zu untersuchen, einem ähnlichen, wie ihn Plaut¹⁾ für Favuskulturen empfiehlt. (Pepton 3, Maltose 2, Agar 3 auf 100 Aqua dest.) Am 3. Tag wächst um das Haarstück ein kurzes grauweißes Luftmycel. So bleibt die Kultur bis zum 6. oder 7. Tag. Dann erscheint um das stecknadelkopfgroße grauweiße Knöpfchen auf der Oberfläche ein feiner Strahlenkranz. Die Kultur wächst jetzt rasch. Am 8. Tage ist sie gewöhnlich schon 6, am Ende der 2. Woche meist 20 mm im Durchmesser. Die glänzende Oberfläche ähnelt der auf dem M. d'épreuve, nur ist die Anordnung der einzelnen Mycelien eine dichtere. Mit Beginn der 3. Woche (vom 15.—17. Tage) verlieren die Mycelfäden bis auf die der Randzone ihren Glanz; in den nächsten Tagen erscheint die Oberfläche angehaucht. Am Ende der 3. Woche ist die Kultur 32—34 mm breit, an der Unterseite färbt sie sich goldgelb. Am Schluß der 4. Woche ist die Kultur 40—45 mm im Durchmesser. In der Mitte, aber auch hier und da in den Randpartien wird der hauchartige Flaum an linsen- bis pfennigstückgroßen Stellen jetzt immer dichter und damit weißer. Diese weißen Tupfen heben sich allmählich über das Niveau. Am Ende der 6. Woche ist die ganze Kultur, die jetzt einen Durchmesser von über 50 mm hat, ein wenig über das Niveau des Nährbodens erhaben, wird aber noch von den weißen flaumigen Stellen überragt (Abb. 3 u. 4). Diese vermehren sich noch im Lauf der nächsten Tage. In der 8. Woche, der Durchmesser erreicht jetzt fast 70 mm, breitet sich ein dichter kurzer Flaum meist — nicht in allen Kulturen — fast über die ganze Oberfläche aus, wobei aber noch immer einzelne Buckel mit besonders dichtem Flaum bestehen bleiben. Diese Buckel stoßen zwar zuweilen aneinander, aber sie konfluieren nie. Dagegen erscheint in einzelnen Fällen durch diese Erhebungen eine gewisse radiäre Streifung angedeutet. Ein Durchmesser von 7 cm ist die größte Breite, die eine Kultur bei mir auf diesem Nährboden erreicht hat. In ihn hinein wächst die Kultur nur höchstens 2—3 mm.

Auch auf diesem Nährboden wurden sekundäre Kulturen angelegt. Bei ihnen war das Wachstum erheblich schneller. Am 4. Tag sind makroskopisch Mycelien erkennbar. Am 9. wird die bis dahin spiegelnd glänzende Oberfläche stumpf. Das Mycel ist schon reichlich 2 mm tief in den Nährboden hineingewachsen. Vom 14. Tag an geht vom Impfbröckel aus ein weißer kurzer sehr dichter Flaum unregelmäßig auf die Kultur über, wobei sie sich an den flaumbedeckten Stellen hebt. In Röhrenkulturen hat er 3 Tage später schon fast die ganze Ober-

¹⁾ Dermatologische Studien. Teil II. (Festschrift für Unna) 1910.

fläche überzogen. Bis auf eine $\frac{1}{2}$ mm schmale strahlige Randzone bildet die Kultur von diesem Tage an eine gleichmäßige rein weiße Scheibe. Eine Fältelung tritt nicht auf.

Impfte ich aber nicht vom Rande über, sondern entnahm das Material aus der Mitte der Kultur einem der beschriebenen Buckel oder aber von den sekundären Kulturen, so war das Wachstum zunächst wie bei den sekundären, nur lagen die einzelnen Mycelfäden noch enger zusammen. Ungefähr zur gleichen Zeit trat ein Flaum auf, zunächst auch fein, hauchartig, aber sehr schnell dichter und weißer werdend. Am 2. oder 3. Tag nach seinem Erscheinen innerhalb weniger Stunden bildeten sich mit absoluter Regelmäßigkeit Radiärfalten, die vom Rande bis zum Impfbröckel durchgingen. Meist waren es 5 solcher Hauptfalten. Die einzelnen Sektoren zeigten dann noch 2—3 kürzere, die ebenfalls vom Rande ausgingen, aber nie bis zur Mitte reichten.

Auf Anraten Herrn Professor Plautes hatte ich zur Züchtung des Pilzes aus infizierten Meer-schweinchenhaaren einen Glycerin-Agar-Nährboden herstellen lassen. (Agar 2, Glycerin 2 auf 100 Aq. dest.) Ich züchtete auf ihm auch den Pilz aus den Kinderhaaren. Im wesentlichen zeigen hier die Kulturen dasselbe Wachstum wie auf dem M. d'épreuve. Nur werden sie etwas größer. Der zur selben Zeit auftretende hauchartige Flaum ist etwas intensiver. Da das Wachstum im ganzen ein dichtes ist, so erscheinen die Kulturen bei Durchsicht noch wolliger. In Röhrenkulturen ist dies besonders ausgeprägt.

Ein wesentlicher Unterschied besteht aber bei den sekundären Kulturen. Im Gegensatz zu denen auf M. d'épreuve tritt hier ein ausgesprochen weißer Flaum auf, der im Zentrum der Oberfläche etwas aufsitzt. Die Zusammensetzung des primären Nährbodens ist dabei gleichgültig; denn auch z. B. vom M. d'épreuve übergeimpfte Kulturen zeigen hier den gleichen eben beschriebenen Flaum.

Bei der Plauteschen Methode der „in situ“-Züchtung¹⁾ des Pilzes aus Epidermisschüppchen oder Haarstümpfen hatte ich im Anfang



Abb. 3. Prim. Flaum auf dem stark peptonisierten Nährboden. 7 Wochen alt. $\frac{1}{3}$ natürliche Größe.



Abb. 4. Von diesem Flaum auf demselben Nährboden (stark peptonhalt.) übergeimpfte Kultur nach 5 Wochen (Endstadium). $\frac{1}{3}$ natürliche Größe.

¹⁾ Züchtung der Trichophytielpilze in situ. Zentrabl. f. Bakt. u. Par. 1902.

Mißerfolge, die ich auf die damals nicht regulierbare Temperatur zurückführe. Späterhin erhielt ich stets gleichbleibende Resultate: Am 3. oder 4. Tag beginnt das Mycelwachstum aus der Sporenscheide heraus. Zu Anfang der 2. Woche treten spärliche Ramifikationen auf. Einzelne von den Mycelien wachsen in die Länge und können den Rand des Deckgläschens erreichen, die meisten bleiben erheblich kürzer. Besonders um die Sporenscheide bilden diese kurzen Hyphen ein dichtes unentwirrbares Geflecht. Bei einigen 30 solcher „in situ“-Kulturen, mit meist mehreren Haarstückchen oder Epidermisschüppchen unter dem Deckglas, sah ich einmal einen Faden in Mycelsporen zerfallen (in einer 3 Wochen alten Kultur Abb. 5). Zweimal sah ich in über 4 Wochen alten circumscripste Auftreibungen an einigen Stellen des Mycels, die sich als beginnende Chlamydosporenbildung deuten lassen. Den Mycelien sitzen hier und da, und zwar dann meist an gebogen verlaufenden — Plaut¹⁾ beschreibt sie als einer schwappenden Peitschenschnur ähnlich — kurze Seitenfortsätze, manchmal auch nur knospenähnliche Gebilde an, die wohl als Ektosporenbildung aufzufassen sind. Spontan von den Hyphen abgefallene, wie es sonst oft, z. B. bei den „Thyrsosstäben“ der Fall ist, habe ich nie beobachtet; auch kein Auskeimen ihrerseits. Im wesentlichen stimmt also das Bild mit dem überein, das Plaut als typisch für das Mikrosporon gibt. Davon abweichend und daher charakteristisch für unseren Pilz ist die außerordentliche Spärlichkeit der Fruktifikationsorgane.

Die zylindrischen Mycelfäden sind $2\text{--}3,5\mu$ im Durchmesser. Die deutlich doppelt konturierte Hülle tritt in sehr verschiedenen Abständen zu Zwischenwänden zusammen. Die längste unseptierte Strecke ist am Ende der Hyphen. In den Mycelabschnitten fallen sehr bald stärker lichtbrechende Pünktchen auf; bis zu 3 habe ich in einem beobachtet. Regelmäßig findet sich solch Pünktchen am Ende des Mycelfadens. Zuweilen sieht man hier 2 dicht nebeneinander, wo wenige Stunden vorher nur ein einzelnes beobachtet wurde. Das zweite scheint durch Teilung zu entstehen. Den Teilungsvorgang selbst durch Fixierung und Färbung festzuhalten, ist mir nicht gelungen. Zuweilen scheint es, als stünde dieses Pünktchen mit dem Wachstum der Seitenzweige oder der Ektosporenbildung in Zusammenhang. Die Seitenzweige gehen fast ausnahmslos senkrecht zum Stamm ab, meist dicht unterhalb eines Septums. Sie sind nicht so breit wie der Hauptstamm, gleichen ihm aber sonst in allem. In allen „in situ“-Kulturen treten mit der Zeit unregelmäßig gestaltete Wandverdickungen auf, zuweilen so beträchtlich, daß sie nur ein schmales gewundenes Lumen übrig lassen. Auch das Protoplasma hierin verändert sich insofern, als an einzelnen Stellen

¹⁾ Die Hyphenpilze oder Eumyceten. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann 1. 1903. Derselbe 5. 1913.

Zusammenziehungen erfolgen, während an andern Strecken der Mycel-faden fast frei davon zu sein scheint. Eine weitergehende Umbildung dieser Protoplasmaanhäufungen, etwa zu Chlamydosporen, habe ich nicht beobachtet.

Die Kulturen der verschiedenen festen Nährböden wurden auch mikroskopisch dauernd untersucht. In ihren nicht allzu dichten Teilen ließ sich die tägliche mikroskopische Kontrolle sehr gut durch Glas und Nährboden der Röhrchen hindurch ausführen. Zur Untersuchung der zentralen Partien sowie des Flaumes in älteren Kulturen mußten naturgemäß Partikelchen daraus entnommen werden. Das Resultat ergab, daß sich wohl Differenzen bezüglich der Zeit, in der die einzelnen Organe erschienen, und bezüglich der Dichte in der Anordnung finden, daß aber sonst die verschiedenen festen Nährböden mykologisch keine prinzipiellen Unterschiede unseres Mikrosporiens bewirken.

Spätestens am 4. Tag beginnen Mycelien strahlenförmig vom Haarstück aus zu wachsen. Es erscheinen dann Seitenzweige, die nahezu die Breite der ersten Fäden erreichen. Bald danach können sich die geraden Mycelien verändern; es treten nämlich nach Bildung der ersten Septen

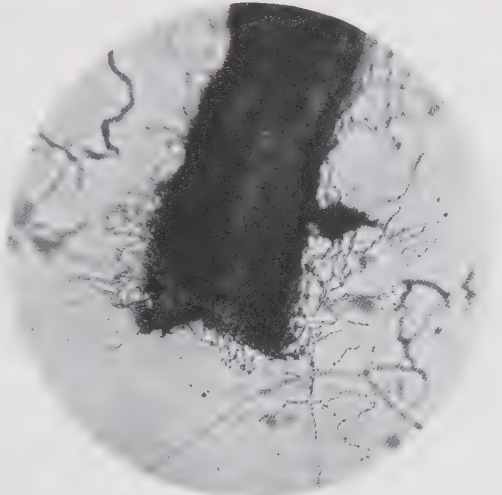


Abb. 5. In situ-Kultur, 16 Tage alt. 100 $\times$ vergrößert, ungefärbt.

perlenketten- und eiförmige Mycelglieder auf, während andere Fäden sich aus mehr racketförmigen Gliedern zusammensetzen. Von ihrem bauchigen, distalen Ende nehmen häufig 2 und mehr Seitenzweige ihren Ursprung. Sie setzen meist die Form des Gliedes fort, aus dem sie hervorgehen. In alten Kulturen (über 2 Monate) finden sich Mycelien von einer Breite bis zu 12 μ . Die stark verdickten und unregelmäßig ins Lumen sich ausstülpenden Wandungen lassen, wie dies schon bei den „in situ“-Kulturen beschrieben ist, streckenweis nur einen feinen Spaltraum für das Protoplasma frei. In den Wandungen selbst treten Vakuolen auf. An anderen Stellen wechseln Auftreibungen des Protoplasmas und der Hülle (bis 40 μ breit) mit Einschnürungen ab. Es sind dies Degenerationsformen, wie sie Abb. 10 zeigt. In diesen alten Kulturen finden sich ferner Fäden, die scheinbar besonders dicht

septiert sind. Protoplasmazusammenziehungen mit protoplasmaarmen Strecken regelmäßig abwechselnd sind die Ursache dieser Erscheinung. Zuweilen kommt es auch zu den abenteuerlichsten Mycelbildungen. Die Septen folgen einander in ganz kurzen Abständen. Am Ende des Fadens entspringen aus einem racketförmigen Glied 5—6 kurze Fortsätze, die ihrerseits wieder die eng septierten unregelmäßig gestalteten Glieder zeigen und oft an ein Hand- oder Fußskelett erinnern. Diese Gebilde fehlen in den Kulturen am Grunde der Röhren, sind dagegen regelmäßig in dem der Öffnung zu gelegenen Teil der obersten Kultur zu finden. Durch künstliches Austrocknen des Nährbodens gelang es, sie überall willkürlich zu erzielen. Wassermangel bedingt diese Formen. Sabouraud beschreibt sie bei dem *M. villosus* als Degenerationsformen und hält auch sie nicht für ein Charakteristikum einer Art, wie überhaupt wohl nur bezüglich der Identifizierung Schlüsse aus den Fruktifikationsorganen gezogen werden dürfen. Durch die Dürftigkeit derselben zeichneten sich die „in situ“-Kulturen aus. Etwas reichlicher sind sie in denen auf festen Nährböden. Ungefähr vom 12. bis 15. Tag ab erscheinen gegen das Ende oder auch schon etwas früher bei einigen Fäden meist vollkommen kugelige Gebilde mit einem mittleren Durchmesser von 7—9 μ . Sie sind zuweilen gegen den Faden durch eine Einschnürung desselben abgesetzt, oft geht er aber zunächst unmittelbar in diese Auftreibung über. Sie unterscheiden sich dann bald durch ihre dunklere Farbe und auftretende Körnelung von dem übrigen Mycel. Nach Verlauf von 1 bis 2 Wochen wird diese Kugel durch Scheidewände vom übrigen Faden abgetrennt. Ihre Wandung hat inzwischen an Dicke zugenommen. Am ärmsten hieran sind die Kulturen auf *M. d'épreuve*. Der stark peptonisierte Nährboden zeigt sie in großer Fülle, bisweilen mehrere hintereinander an einem Faden. Sie erscheinen schubweis; ihr jeweiliges Auftreten ließ sich durch etwas dunkler gefärbte konzentrische Ringe auch makroskopisch erkennen. Bei älteren Hyphen sieht oft der Faden vor diesen Chlamydosporen „leer“ aus. Das ganze Protoplasma scheint für sie aufgebraucht zu sein. Mit ihnen nicht zu verwechseln sind Gebilde um oder seitlich an einem Mycelfaden, auch oft kuglig und ebenfalls etwas dunkler erscheinend. Es sind dies Protoplasmaaustritte, wie ich sie öfters beobachtet habe, und die auch von anderen beschrieben sind. Aus den Zonen gehäufte Chlamydosporen sieht man nach einiger Zeit verstärktes Wachstum seinen Ausgang nehmen. Ungefähr zur Zeit der Chlamydosporenbildung beginnen auch Ektosporen zu wachsen. Sie sind in allen Kulturen zu finden, aber überall nur spärlich. Im Gegensatz zu den anderen Mikrosporen erscheinen sie hier und da an den Fäden, nur selten 2 oder 3 nebeneinandersitzend. Meist sind es kurze knospenähnliche Gebilde; zuweilen sind sie ihrerseits nochmals septiert. Ansätze zu weiteren

näher aneinandersitzenden Ektosporen finden sich namentlich späterhin häufiger. Es sind dies Gebilde, wie sie Sabouraud als „organes pectinés et denticulés“ beschreibt. Aber sie blieben stets auf dieser Stufe stehen.

Ein Zerfall in Mycelsporen habe ich auf festen Nährböden nie gesehen. Ebenso fehlten vollständig die Spindelsporen.

In den flaumigen Partien fanden sich genau die gleichen dem Alter der Kultur entsprechenden Organe, wie sie eben beschrieben sind. Nur waren die einzelnen Hyphen zu einem festen Filz verflochten. Bei einigen Kulturen hatte ich den Eindruck, als fänden sich, auch verhältnismäßig, mehr Hyphen mit Ektosporen, und als seien auch die Chlamydosporen hier zahlreicher als an den Stellen lockeren Wachstums. So fanden sich hier auch häufiger Hyphen, die mehrere Chlamydosporen hintereinander trugen.

Versuche, an der Hand gefärbter Schnitte durch die ganze Kultur einen Gesamtüberblick zu geben, führten zu keinem brauchbaren Resultat. Aus diesem Grunde legte ich noch Kulturen in kleinen Glaszellen an, wie sie von Sabouraud angegeben sind. Sie zeigen dieselben Mycelformen und die gleiche Anordnung der Fruktifikationsorgane wie die festen Nährböden. Besser als alle Beschreibungen zeigen die Abb. 6 und 7¹⁾ die Einzelheiten.

Ein Punkt ist bei der Beschreibung des kulturellen Verhaltens bisher unberücksichtigt geblieben: der **Pleomorphismus**. Wie wir gesehen haben, tritt zu verschiedenen Zeiten auf den einzelnen Nährböden ein Flaum auf, der auf einigen eine ziemliche Intensität erreichen kann. Dieser Flaum erfüllt aber nicht die Forderungen, die wir stellen, um ihn als pleomorphen ansprechen zu können.

Auf M. d'épreuve, dem Nährboden, der für diese Pilze doch als der Kulturboden κατ' ἐξοχήν gelten soll, zeigte sich im 2. Monat hier und da ein kurzes, ziemlich weitstehendes Luftmycel. Auf M. de conservation, auf dem wegen des Fehlens der Maltose der Pilz im Gegensatz zu dem M. d'épreuve stets ein unverändertes Wachstum zeigen soll, wuchs dagegen schon nach der 2. Woche ein ziemlich dichter Flaum. Am kräftigsten entwickelt sehen wir ihn auf dem stark peptonisierten Nährboden, und auch auf der Gelatine war er ziemlich beträchtlich. Das Glycerin-Agar-Gemisch ließ ihn nur sehr dürrtig wachsen. Flaumiges Wachstum auf M. de conservation spricht an sich nicht gegen Pleomorphismus, wohl aber, daß der Flaum gerade hier so intensiv auftritt, im Gegensatz zu der sonst durch den Pleomorphismus so

¹⁾ Die Mikrophotogramme herzustellen, ermöglichte mir das liebenswürdige Entgegenkommen von Herrn Prof. Stroebe, dem Direktor des hiesigen Pathologischen Instituts am Krankenhaus I, dem ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche; ebenso wie seiner Laboratoriumsassistentin Fräulein Lüttig, die die Mikrophotogramme mit großer Mühe und Sorgfalt angefertigt hat.

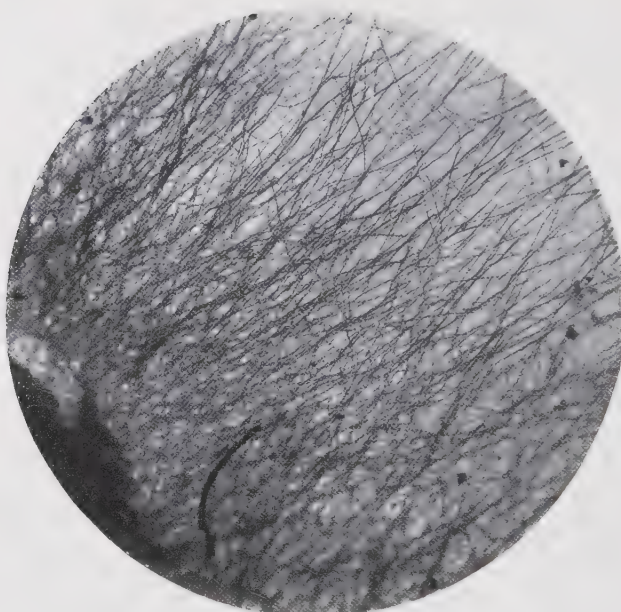


Abb. 6. Zellenkultur 16 Tage alt. 60 $\times$ vergr. - Eosinfärbung.

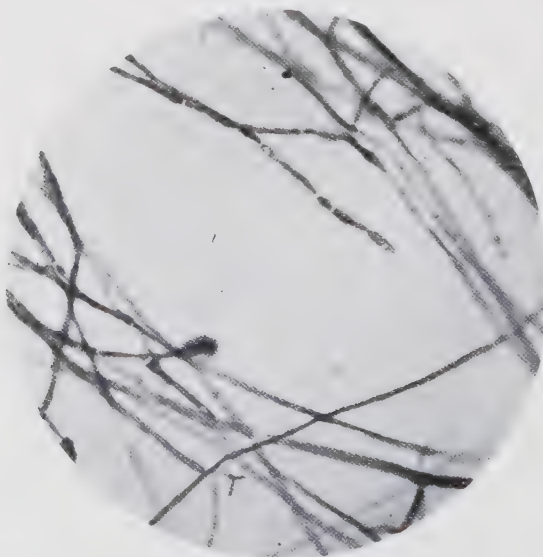


Abb. 7. Chlamydosporenbildung aus dieser Zellenkultur.
360 $\times$ vergr. Eosinfärbung.

leicht veränderlichen M. d'épreuve-Kultur, die in unserem Falle keine Veränderung erleidet. Überimpfte ich nun von einem Flaum auf den gleichen Nährboden, so trat zwar im allgemeinen in dieser Kultur dann der Flaum früher und auch stärker auf, aber das Wachstum war doch im Beginn stets das der Ausgangskultur.

Impfte ich nun von diesem Flaum auf M. d'épreuve über, so paßte der Pilz sich sofort wieder diesem Nährboden an; derartige Kulturen zeigten ein Wachstum, wie es sekundären dieses Nährbodens regelmäßig zu eigen ist. Keineswegs erfolgte ein früheres oder ausschließliches Flaumwachstum. Handelte es sich aber um Pleomorphismus, so hätten unter allen Umständen sekundäre Kulturen, deren Ausgangsmaterial Partikel von

dem Flaum auf M. d'épreuve waren, diesen Flaum über die ganze Oberfläche verbreitet zeigen müssen. In Wirklichkeit waren sie aber

von den primären makroskopisch und mikroskopisch nicht zu unterscheiden. Der Beweis durch Impfung eines Tieres mit Material aus einer flaumigen Stelle und dann Rückübertragung auf den Nährboden war nicht zu erbringen, da die Impfungen mit Kulturmaterial nie angingen. Ein pleomorpher Flaum soll ferner in der Hauptsache, wenn nicht ausschließlich, sterile Hyphen zeigen (Abb. 8 und 9). Wie wir aber gesehen haben, bestanden auf allen Nährböden der Flaum und die übrige Kultur aus den gleichen Pilzelementen, die sich nur durch ihre Anordnung unterschieden. Ja, in einzelnen Kulturen waren die den Flaum bildenden Mycelien sogar reicher an Fruktifikationsorganen.

Unserm Pilz fehlt also der pleomorphe Flaum, der vor den bahnbrechenden Ar-

beiten Sabourauds zu so vielen Irrtümern Veranlassung gegeben hat. Es besteht somit zu den andern Mikrosporonvarietäten ein

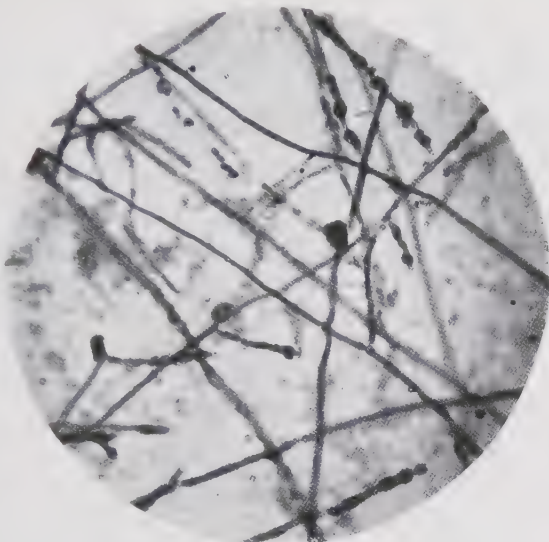


Abb. 8. Reichlich Chlamydoconidienbildung aus dem Flaum einer 6-wöchigen Gelatinekultur. 360 $\times$ vergr. Eosinfärbung.



Abb. 9. Degenerationsformen und Protoplasmaaustritte; aus einer 3 Monate alten Gelatinekultur. 360 $\times$ vergr. Eosinfärbung.

bemerkenswerter Gegensatz. Die Dichte des Flaums und sein Auftreten überhaupt scheinen mir bei unserem Mikrosporon anzuzeigen, ob ihm der betreffende Nährboden zusagt; in dem Sinne, daß es einen um so intensiveren Flaum ausbildet, je geeigneter für es die Zusammensetzung desselben ist. Der stärkere Flaum sekundärer und tertiärer Kulturen kann nur als Zeichen der Anpassung des Pilzes an den betreffenden Nährboden gelten, auf dem er mit jeder Überimpfung mehr seine Eigenart schneller und stärker entwickelt. In dieser Weise ist z. B. sein frühes Auftreten und die Fältelung, wie sie Abb. 4 zeigt, als Hochzüchtung auf einem ihm besonders günstigen Nährboden aufzufassen.

Um Anhaltspunkte für die Pathogenität des Mikrosporons nach verschiedenen Richtungen hin zu gewinnen, stellte ich **Überimpfungsversuche** an. So wurden, um die Infektiosität für den Erwachsenen zu ermitteln, bei verschiedenen Männern der Epidermis oberflächliche Teile des Sporenmantels oder ganze Haarstümpfchen implantiert, ferner Haarstümpfe und drittens Kulturen der Haut des Erwachsenen eingegeben. Die implantierten Haare, während der ersten Tage durch Heftpflaster oder dgl. in der Haut fixiert, riefen nach 3—4 Tagen erbsgroße, ziemlich lebhaft juckende, hochrote Papeln hervor, die nach ungefähr 2 Wochen sich langsam unter geringer Schuppung zurückbildeten. Pilzelemente fanden sich in diesen Schuppen nie, auch Kulturversuche blieben ergebnislos. Während gleichzeitig gesetzte Kontrollverletzungen spätestens nach 10 Tagen verheilt waren, blieben die Impfstellen noch über 6 Wochen durch Rötung und Schwellung erkennbar.

Zwischen Glaspapierstückchen fein vermahlenes infektiöses Haar material wurde 4 mal Männern und 2 mal Frauen in die Haut des Unterarmes innen unterhalb des Ellenbogens bzw. in die Innenseite der Oberschenkel eingegeben. Bei 3 Männern blieb nach Abheilung der oberflächlichen Hautverletzung jede weitere Reaktion aus. Beim 4. bildeten sich am 8. Tage zahlreiche bis linsengroße-, hochrote Papeln, von denen jede einzelne im weiteren Verlauf wie die durch die implantierten Haare hervorgerufenen sich verhielt. Auch hier waren in abgehobenen Schüppchen bei täglicher mikroskopischer Kontrolle weder Mycelien noch Sporen zu finden. In zahlreichen auf verschiedenen Nährböden angelegten Kulturen blieben die Schuppen steril oder es erfolgte nur Spaltpilzwachstum.

Die im klinischen Teil erwähnten 3 Fälle spontaner Infektion von Frauen ließen mich bei meinen Inokulationsversuchen hier auf Erfolg hoffen. Wie bei den Männern heilte die durch den mechanischen Insult gesetzte oberflächliche Hautverletzung bald ab. Am 9. Tag trat auf der wieder vollkommen normalen Haut eine linsengroße Schwel-

lung und Rötung auf. Am 11. Tag waren es 10 solche umschriebenen Stellen. Angeblich verursachten sie lebhaften Juckreiz. In den nächsten Tagen breiteten sie sich weiter aus, wobei einzelne konfluieren. Am 12. Tag begann auf der zuerst entstandenen Papel die oberste Epidermisschicht sich in dünnsten Schüppchen abzulösen, wobei gleichzeitig die hochrote entzündliche Farbe in eine mehr bräunliche übergang und der Juckreiz nachließ. Die einzelnen Efflorescenzen glichen täuschend einem psoriasiformen Syphilid. In diesen zarten Epidermisschüppchen war der Pilz in Reinkultur nachzuweisen. Nie habe ich in Präparaten, die spontan entstandenen Hautherden entstammten, ein so dichtes Pilzgeflecht gefunden. Sonst aber bestand mit diesen vollständige Übereinstimmung. Allmählich wurde die Schuppung stärker. Mit Beginn der 4. Woche ließ sich nur noch von den Papeln die deckende Schuppe im ganzen abheben. Der Pilz war dann aus der Epidermis nicht mehr nachweisbar. Trotzdem ging die Heilung sehr langsam vonstatten. Indifferente Salben kürzten den Prozeß aber ab. Die zweite Impfung bei einer Frau ergab dasselbe Resultat.

Impfversuche mit feinverriebenem Kulturmateriel wurden bei einem 12jährigen Mädchen, 2 Männern und 1 Frau vorgenommen. Im letzten Fall schien die Impfung positiv auszufallen. Es kam zu Rötung und geringer Schwellung. Die Erscheinungen gingen jedoch wieder spontan zurück, ohne daß Schuppenbildung oder sonst ein Anhaltspunkt für das Weiterwachsen des Pilzes sich gezeigt hätte.

Für Tierversuche standen mir Meerschweinchen zur Verfügung. Wie beim Menschen versuchte ich zunächst die Übertragung durch infektiöse Haarstümpfe. Sie wurden möglichst oberflächlichen, mit einem Stichel gebohrten Kanälchen der Epidermis implantiert, zweimal der Schnauze und einmal der Rückenhaut. Alle 3 Tiere waren 8 Wochen alte Weibchen. Bei einem auf der Schnauze geimpften trat nach 7 Tagen eine linsengroße, zunächst etwas nässende Stelle auf, die sich bald mit einer dicken Borke bedeckte. Die gleiche Erscheinung zeigte 2 Tage später das 3. Tier auf dem Rücken. Beide Male ließen sich weder in den Borken noch in den Haaren der nächsten Umgebung mikroskopisch Pilzelemente nachweisen.

Im Verlauf von 4 Monaten wurden ferner 5 Meerschweinchen mit Pilzmateriel von Haarstümpfchen eingerieben. Diese Übertragungen gelangen in allen Fällen und verliefen folgendermaßen: Nachdem auf einer talergroßen Stelle des Rückens die Haare geschoren waren, wurde genau wie beim Menschen das mit Glaspapier fein verriebene Materiel mit demselben Papier hier eingerieben. Als Materiel benutzte ich bei den ersten beiden Tieren die ganzen Haarstümpfe, bei den 3 anderen nur die von den Stümpfen abgeschabten Sporenscheiden. Die zuweilen hierbei gesetzten oberflächlichen Hautschrunden waren spätestens nach

5 Tagen verheilt. Am 9. bis 11. Tag zeigte dann die Haut, auf der die Haare schon wieder einige Millimeter gewachsen waren, hier und da eine unbedeutende Rötung; dann trat an umschriebenen Stellen eine feine Schuppung auf. Im Lauf der nächsten Tage nahm die Rötung noch etwas, die Schuppung erheblich an Stärke zu, während der Herd sich vergrößerte. Es konfluieren dabei häufig benachbarte Herde. Wurden die Schuppen mechanisch entfernt, so war die gerötete Haut nie nassend. Während die Rötung ungefähr mit dem 15. Tag zurückging, wurde die Schuppung dauernd stärker. Nach ca. 3 Wochen waren die Stellen mit dicken Borken bedeckt. Im Verlauf der nächsten Wochen fielen dann diese ab; nach ungefähr 5—6 zeigte die Haut wieder ihr normales Aussehen. Die Mehrzahl der Haare auf den erkrankten Stellen fiel spontan aus. In 2 Fällen habe ich beobachten können, daß sie 3—4 Tage nach Auftreten der ersten Rötung ihren Turgor eingebüßt hatten. Wieder 3 Tage später waren sie ausgefallen. Ehe der Heilungsprozeß abgelaufen war, zeigte die Stelle schon wieder ziemlich lange Haare, nur standen sie nicht voll so dicht wie auf der übrigen Haut.

Mikroskopisch fand ich am 3. Tag nach Auftreten der Schuppen regelmäßig in ihnen ein Mycel, das vollkommen dem glich, das bei den Hautherden beschrieben ist (Abb. 10). In den Haaren fand ich bei den ersten 3 Tieren einmal Mycel, das sicher aber kein Mikrosporonmycel war. Bei den 2 letztbehandelten Tieren sah ich, 2 Tage nachdem der Pilz in der Epidermis nachgewiesen war, unter vielen epilierten Haaren im ersten Falle 1, im anderen 2, an deren in der Haut steckenden Teil noch etwas vom Follikel-epithel haftete. In diesem Epithel fand ich neben Leukocyten ziemlich reichlich Mycel und Konidien. Bei beiden Tieren konnte ich 2 Tage darauf auch Haare mit intrapilärem Mycel epilieren. Mit Fortschreiten der Erscheinungen bekam ich dann kein infiziertes Haar mehr zu sehen. Daß ich bei den ersten 3 Tieren diese erkrankten Haare nicht gefunden habe, führe ich darauf zurück, daß jedesmal überhaupt nur wenige Haare infiziert wurden, und daß gerade diese besonders schnell ausfielen. Abgebrochene Stümpfe, wie auf den Kopfherden der Kinder, habe ich bei den Meerschweinchen nie beobachtet. Hier fiel, bzw. zog ich, jedesmal das Haar in toto heraus.

Bei 3 Tieren wurde außerdem noch der gleiche Versuch an der Innenseite der Ohrmuschel angestellt. Einmal kam es hier zu einer Eiterung, Pilzelemente ließen sich nicht nachweisen; bei den beiden anderen blieb jede Reaktion aus.

Kulturversuche sollten den positiven Ausfall der Impfungen erhärten. Das Resultat war auf verschiedenen festen Nährböden stets ein negatives. Auf *M. d'épreuve* sowie auf dem stark peptonisierten und auch auf dem glycerinierten Agar-Nährboden wuchsen regelmäßig schon vom 2. Tage ab so reichlich Spalt- und Schimmelpilze, daß diese

das langsam wachsende Mikrosporon nicht aufkommen ließen. Besseres leistete die „in situ“-Methode. Durch sie konnte ich sowohl aus Schuppen wie aus Haarstückchen dicht oberhalb des Bulbus ein Mycel züchten, dessen Wachstum zeitlich und hinsichtlich des Baus und der Größe, sowie der Fruktifikationsanlagen völlig mit unserm Mikrosporon übereinstimmte.

In 4 Fällen versuchte Rückimpfungen auf den Menschen mißlangen. Nur bei einem (nicht mikrosporiekranken) Kinde kam es wieder zu Erscheinungen, wie sie die der Haut implantierten Haare verursacht hatten. Positiv wurde die Überimpfung auf die Haut eines anderen Meerschweinchens. Der Beginn der Erscheinungen verzögerte sich hier etwas, der Verlauf aber war wesentlich kürzer. Am 17. Tag nach der Verreibung gelang der Pilznachweis in den Epidermisschüppchen; am 31. ist vermerkt: Stelle haarlos, keinerlei Schuppung mehr. Haut normal.

Hier möchte ich noch erwähnen, daß im selben Stall mit den behandelten und erkrankten Tieren stets mehrere gesunde zusammenlebten. Eine Spontaninfektion ist in keinem Fall erfolgt.

Zwei mit Kulturmaterial — es wurden stets junge primäre Kulturen dazu benutzt — behandelte Tiere blieben von jeder Erscheinung frei.

Das Allgemeinbefinden aller geimpften Tiere zeigte keinen Unterschied gegenüber dem der unbehandelten.

In der ersten kurzen Mitteilung äußerte ich, der Erreger müsse einer bisher nicht beschriebenen Spezies des Mikrosporons angehören.

Daß er zu den humanen Typen zu rechnen ist, geht schon aus dem klinischen Bild hervor. Der Krankheitsverlauf bei den infizierten Meerschweinchen sowie ihre schnelle Spontanheilung sprechen ebenfalls dafür. Auch nach dem kulturellen Verhalten ist er dem humanen Typ zuzuzählen. In erster Linie denke ich hierbei an den bei den animalen stets besonders ausgesprochenen Pleomorphismus. Es fehlen ferner in sämtlichen benutzten Nährmedien die Spindelsporen, die besonders

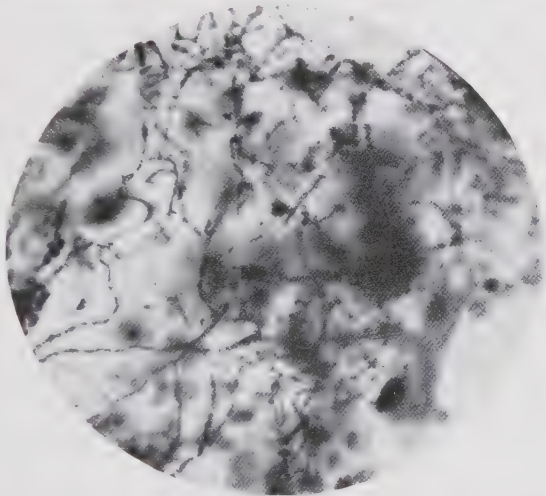


Abb. 10. Mycel in der Epidermis vor 13 Tagen infiziert. Meerschw. (dasselbe Bild wie in der menschl. Epidermis). 360 × vergr. Borax-Methylenblau.

den animalen Zellenkulturen das charakteristische Aussehen geben. Es weichen aber die 4 Sabouraudschen humanen Arten in ihrem kulturellen Verhalten so von unserem Mikrosporon ab, daß von ihnen keine differentialdiagnostisch in Frage kommt.

Nun hat im Oktober vorigen Jahres Fischer - Berlin eine Mitteilung¹⁾ von einer Mikrosporreepidemie gebracht. Ihr Erreger soll einer in Deutschland bisher nicht bekannten und beschriebenen Spezies angehören. Es soll sich dabei wahrscheinlich um dieselbe Art handeln, die von dem Franzosen Guéguen im Jahre 1911 beschrieben ist²⁾. Nach den Angaben Fischers können nun sehr wohl der Erreger der Berliner und der unserer hiesigen Epidemie identisch sein. Die sehr genaue Beschreibung Guéguens ermöglicht eine Differentialdiagnose, trotzdem im Gegensatz zum Text die Abbildung der Kultur so schlecht wiedergegeben ist, daß sie keinerlei Schlüsse erlaubt. Leider ist bei ihm nicht die Erkrankung auf dem behaarten Kopf beschrieben, denn es handelt sich in dem Guéguenschen Fall um einen Hautherd an der Innenseite des Oberschenkels bei einem jungen Küchenmädchen (17 Jahre). Der Anblick bot äußerlich für uns nichts Bemerkenswertes; anamnestic aber ist von Interesse der angegebene sehr intensive Juckreiz. Bei unsern vielen Kindern mit Hautherden und von den 3 Fällen von Spontaninfektion Erwachsener ist auch nicht einmal über das geringste Jucken geklagt. Die Beschreibung des Pilzes in der Epidermis weicht von dem Bild, wie ich es in allen meinen Präparaten gesehen habe, ab, wenn Guéguen schreibt, das Mycel richte sich in seinem Wachstum nach den Epidermiszellen, indem es diese mit absoluter Regelmäßigkeit umsäume. In den Kulturen lassen sich einige Übereinstimmungen finden³⁾.

Auf *M. d'épreuve* gleichen sie einander auffallend, nur zeigte der bei Guéguen ungefähr zur gleichen Zeit auftretende Flaum große Regelmäßigkeit in der Anordnung. Auf *M. de conservation* weicht das Bild schon mehr ab. Bei Guéguen erscheinen auf der Oberfläche am 6. Tag im Zentrum, am 12. Tag auch sonst in den zentralen Partien flaumige Scheiben, die völlig dem Flaum auf *M. d'épreuve* gleichen. Während doch bei unserm Mikrosporon auf diesen beiden Nährböden

¹⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 42.

²⁾ *Microsporon depauperatum*. Nouveau parasite cutané. Considérations sur la systématique des Champignons des Teignes. Arch. de Parasitologie. Paris 1911.

³⁾ Aus der Arbeit Guégens geht übrigens hervor, daß seine Beschreibungen sich nicht auf die aus den Epidermisschuppen primär gezüchteten Kulturen beziehen. Spaltpilzkolonien verunreinigten ihm diese so, daß er, gewöhnlich nach 10 Tagen, vom Rande Material entnahm und damit neue Kulturen anlegte. Seine Beschreibungen gelten solchen 2 oder 3 mal übergeimpften. Aus dem Grund besonders habe ich diese Kulturen ebenfalls, soweit sie von den primären abweichen, oben beschrieben.

die primären Kulturen gerade in diesem Punkt sich ganz unähnlich sind. Und noch vielmehr trifft dies für die sekundären und tertiären zu.

Auch auf Gelatine ist das Wachstum bei Guéguen ein anderes. Denn nach seinen Beschreibungen fehlt vollständig der bei uns sich verhältnismäßig früh bildende ziemlich dichte Flaum. Nur bei Durchsicht, sagt Guéguen, lassen sich 2 Zonen erkennen; ein wolliges Zentrum und von da dem Rand zu wachsende Strahlen. Ferner verflüssigen bei ihm nur adaptierte Kulturen, während unter primären die Gelatine fest bleibt.

Wenn also auch kulturelle Übereinstimmungen vorhanden sind, so sind die Unterschiede doch wesentlicher.

Mykologisch sind diese Abweichungen noch beträchtlicher. Von dem Hauptmerkmal unseres Mikrosporons, seiner so spärlichen Fruktifikation sagt Guéguen nichts. Im Gegenteil erwähnt er als sehr häufig die Ektosporenbildung an Thyrsosstäben, die er übrigens mit Matruchot als Luftchlamydosporen aufgefaßt haben will. Dann finden sich bei seinem *M. depauperatum* auch „tiges fusilées“, die Spindelsporen, die bei unserem *M.* gänzlich fehlen. Auch beginnende „conceptacles“-Bildungen, die er häufig gesehen hat, konnte ich nicht beobachten. Trotz einiger gemeinsamer Merkmale kann es sich demnach bei dem Erreger der hiesigen Epidemie nicht um das *M. depauperatum* handeln. Vielmehr haben wir es hier mit einer neuen früher in Deutschland oder anderwärts nicht näher beschriebenen Spezies zu tun.

Zusammenfassung.

Es handelt sich also um eine Mikrosporieepidemie bei Kindern vornehmlich zwischen dem 4. und 7. Jahre. Auffallend ist bei ihr in klinischer Beziehung die häufige Beteiligung der unbehaarten Haut, in therapeutischer ihr oft refraktäres Verhalten gegen Röntgenstrahlen. Kerion-Celsi-Bildung ist nicht beobachtet. Heilung tritt ein, wenn das befallene Haar sich mit seinem Bulbus epilieren läßt. Die Heilungsvorgänge sind verschieden. Je schneller die Reaktion auf Röntgenstrahlen eintritt, um so mehr bleibt der Herd durch feinste narbenähnliche Grübchen erkennbar.

Die befallenen Haare zeigen das typische Bild des Mikrosporiehaares. In der Epidermis verlaufen die Mycelien in vielfachen Windungen; ohne beobachtete Ektosporenbildung, nicht selten in Mycelsporenzerfall begriffen.

Die Kulturen auf *M. d'épreuve* sind äußerst dürrtig, ohne nennenswerten Flaum.

Auf *M. de conservation* zeigen sie ein sehr viel üppigeres Wachstum und bald Flaumbildung.

Auf Gelatine gleichen sie zunächst denen auf *M. d'épreuve*, überziehen sich aber später mit einem ziemlich dichten Flaum. In allen

Fällen wird die bis zuletzt klarbleibende Gelatine verflüssigt und durch den vom Pilz ausgeschiedenen Farbstoff dunkel gefärbt.

Auf einem stark peptonisierten Nährboden wachsen sie besonders üppig; sekundäre und tertiäre geben ein stets gleichbleibendes Bild.

Auf einem glycerinierten Agar-Nährboden sind sie von denen auf *M. d'épreuve* kaum zu unterscheiden. Erst die sekundären und in verstärktem Maß die tertiären bilden einen Flaum, der dem auf *M. de conservation* ähnlich ist.

Die „in situ“-Kulturen zeichnen sich durch äußerst spärliche Fruktifikation aus.

In den Zellkulturen finden sich im wesentlichen dieselben Mycel- und Fruktifikationsformen wie auf den festen Nährböden.

Die verschiedensten Zusammensetzungen der festen Nährböden ergeben mykologisch dieselben Resultate. Abweichend sind sie nur bezüglich der Dichte des Mycelgeflechts.

Der Flaum ist kein pleomorpher; Pleomorphismus ist nicht beobachtet worden.

Bei Männern sind Impfversuche mit Haar-, wie mit Kulturmateriel stets negativ ausgefallen. Übertragungsversuche auf Frauen glückten. Durch Materiel aus Kulturen ist es nicht gelungen, die Krankheit auf Kinder, Erwachsene oder Meerschweinchen zu übertragen. Dagegen gingen die Impfungen durch Einreiben sporenhaltigen Materials in die Haut bei letzteren an. Die Erkrankung verlief hier abortiv und kam bald zur Spontanheilung. Eine Rückimpfung von dem Meerschweinchen auf den Menschen ist nicht gelungen.

Das Mikrosporon gehört zu den humanen Typen. Es ist keins der von Sabouraud beschriebenen, es steht dem Mikrosporon depauperatum Guéguen nahe, ist aber nicht mit ihm identisch. Wahrscheinlich ist es dasselbe, das die Berliner Epidemie verursacht.

Nach dem Vorschlag Plauts möchte ich es gemäß seinem Hauptmerkmal auf *M. d'épreuve* *Microsporon pertenué* nennen.

Nachtrag. Während der Drucklegung sind in 2 weiteren hiesigen Anstalten neue Epidemien entstanden. Ohne unser Wissen dorthin verlegte Waisenhauskinder waren die Ursache. Aber auch hier scheinen die Fälle jetzt restlos erfaßt zu sein. Bei allen diesen Kindern sind wir nach entsprechender Vorbehandlung mit einmaliger Röntgenbestrahlung zum Ziele gekommen.

Insgesamt sind jetzt von uns 74 Fälle behandelt, von denen die letzten 12 demnächst entlassen werden sollen.

(Aus der Städtischen Hautklinik in Essen [Chefarzt Prof. Dr. Fr. Bering].)

Beitrag zur primären Diphtherie der Vulva.

Von

Dr. Kleinschmidt,

Oberarzt der Klinik.

Angeregt durch die Veröffentlichungen von Anschütz, Kiskalt und Weinert sind in den letzten beiden Jahren zahlreiche Arbeiten erschienen, die sich mit der Frage der Wund- und Hautdiphtherie beschäftigen. Es ergibt sich die überraschende Tatsache, daß mancherlei Wunden mit Diphtheriebacillen infiziert sind, ohne daß die Patienten an Nasen- oder Rachendiphtherie leiden. Diese Wunden unterscheiden sich nicht wesentlich von schlecht heilenden, mit Pseudomembranbildung einhergehenden Wunden, da ja Größe, Begrenzung und Tiefe der ulcerösen Prozesse in erster Linie bedingt werden durch den ursprünglichen Hautdefekt.

Bei der primären Haut- oder Inokulationsdiphtherie ist das Aussehen der Wunden meist gleichartig, weil hier nach Kyrle die „Form und das Aussehen des Ulcus von der spezifischen Gewebsreaktion auf das Eindringen des Virus in die Haut bedingt werden“. Hin und wieder findet sich diese Form der Hautdiphtherie bei diphtheriekranken Mädchen, Frauen und Wöchnerinnen in der Genitalgegend, wohin durch Scheuern und Kratzen das Virus aus dem Rachen in kleinste Schrunden und Epithelabschürfungen übertragen wird. Es bilden sich dann meist an den großen und kleinen Labien oder in der Umgebung des Genitale oberflächliche Geschwüre mit fibrinös-eitrigen Belägen.

Recht selten sind Fälle, in denen ohne nachweisbare Erkrankung des Rachens oder der Nase Diphtheriebacillen primär am Genitale der Frauen Ulcerationen erzeugen. In der Literatur ist über derartige Erkrankungen berichtet von Leick, Toch und Leendertz.

Im letzten Jahre hatten wir Gelegenheit, fast gleichzeitig 3 Fälle dieser seltenen primären Diphtherie der Vulva zu beobachten:

1. M. S. 25jähriges Dienstmädchen. Aufgenommen 13. III. 1919. Seit 6. III. täglich zunehmende Schwellung am Genitale. 3 Tage später Harndrang und Urinieren unter mäßigen Schmerzen. Am 10. III. spontaner Urinabgang unter brennenden Schmerzen. Pat. suchte am 12. III. den Arzt auf, der sie wegen „Ulcus molle“ dem Krankenhaus überweist.

Patientin ist nie krank gewesen, in ihrem Hause und in ihrer Umgebung sind in letzter Zeit keine Erkrankungen irgendwelcher Art vorgenommen. Coitus negatur.

Befund am 14. III. Kräftiges Mädchen, bis auf die Schmerzen am Genitale gutes Allgemeinbefinden. Innere Organe o. B.

Kein Schnupfen, Gaumenbögen, Tonsillen und Rachen nicht gerötet und geschwollen, keine Beläge, keine Pfröpfe. Das Praeputium clitoridis und die kleinen Labien sind gerötet, erheblich geschwollen, weich elastisch gespannt. Die kleinen Labien ragen fingerbreit aus der Schamspalte hervor und sind miteinander verklebt. Auf ihrer Innenseite findet sich auf beiden Seiten in der Nähe des intakten Hymens je ein halbmondförmiges 2 : 1 cm großes Ulcus, seine Umgebung ist intensiv gerötet, der Geschwürsrand leicht prominent, nach außen zu hochrot, nach der Wunde hin schmutzig grau werdend, nur wenig unterminiert. Der Geschwürsgrund liegt etwas unter dem Niveau und ist belegt mit graubraunen Membranen, beim Entfernen derselben leichtes Bluten. Ganz ähnliche Ulcera von etwa Linsengröße in der Umgebung. Die inguinale Lymphdrüsen sind nicht geschwollen.

Gonokokken negativ, Spiroch. pall. negativ, Unna-Ducrey negativ, Wa.R. negativ. Temperatur 38,2°. Puls 96. Im Geschwürsabstrich Diphtheriebacillen mikroskopisch und kulturell. Nase- und Rachenabstrich frei von Di.

Therapie: 6000 I.-E. subcutan. Lokalpinselfungen mit Lugolscher Lösung und Spülungen mit heißer Kaliumpermanganatlösung.

18. III. Temperatur 36,4°. Puls 72. Der Geschwürsgrund hat sich gereinigt und zeigt frische rote Granulationen.

Am 27. III. ist das Ulcus abgeheilt. Erst vom 7. V. ab ist der Scheidenabstrich Di. negativ. In Nase und Rachen wurden nie Di. gefunden.

2. C. W. 44jährige Ehefrau, aufgenommen am 20. III. 1919. Früher ist Patientin viel krank gewesen, leidet an Lungentbc. In der Umgebung keine Infektionskrankheiten. Seit einigen Tagen heftige Schmerzen an den Genitalien, so daß Patientin den Arzt aufsuchen mußte. Dieser überwies sie wegen „Geschlechtskrankheit“ dem Krankenhaus.

Befund am 21. III. Schlechtes Allgemeinbefinden, jammert über Schmerzen an den Genitalien. Nase, Hals, Rachen frei. An den Lungen Zeichen einer überstandenen Phthise. Herz und Abdomen o. B. An beiden Unterschenkeln Erythema nodosum.

Die kleinen Labien sind stark geschwollen, weich, elastisch gespannt, miteinander verklebt. Auf der hochroten inneren Seite der rechten kleinen Labie am Scheideneingang ein großes löffelförmiges Ulcus von unregelmäßig gezackter Form. Geschwürsränder leicht prominent, wenig unterminiert, schräg abfallend. Geschwürsgrund mäßig tief, schmutzig grau belegt. Beim Entfernen der Beläge geringe Blutung. In der Umgebung dieses Ulcus und auf der Innenseite der linken kleinen Labie mehrere unregelmäßig geformte kleine Ulcera von gleichem Aussehen wie das große Ulcus. Inguinale Lymphdrüsen nicht geschwollen.

Gonokokken negativ, Spiroch. pall. negativ. Unna-Ducrey negativ. Wa.R. negativ. Im Geschwürsabstrich werden Di.-Bacillen mikroskopisch und kulturell nachgewiesen.

23. III. 1919. Patientin bekommt 6000 I.-E. Lokalpinselfungen mit Lugolscher Lösung und Spülungen mit heißer Kaliumpermanganatlösung. Temperatur 38,5°.

27. III. 1919. Die Schmerzen haben aufgehört, die Geschwüre zeigen frischrote Granulationen. Temperatur 37,2°.

Unter weiterer Behandlung mit 2% Pellidolsalbe heilen die Ulcera schnell ab. Bis zum 2. V. werden Di.-Bacillen in der Vagina gefunden, während Nase und Rachen immer Di. negativ blieben.

3. M. O. 19jährige Zechenarbeiterin, aufgenommen am 26. IV. 1919. Patientin war 14 Tage lang wegen Luftröhrenkatarrhs in einem auswärtigen Krankenhaus in stationärer Behandlung gewesen. Gegen Schluß des Krankenhausaufenthaltes bemerkte sie ein wundtes Gefühl und gleichzeitiges Anschwellen der Geschlechtsteile. Sie wurde deshalb vor 4 Tagen aus dem Krankenhaus entlassen mit der Weisung sich wegen „Geschlechtskrankheit“ in die Städt. Hautklinik zu begeben.

Befund am 28. IV. 1919. Wenig gestörtes Allgemeinbefinden, mäßige Schmerzen der Genitalien. Das rechte Auge zeigt gerötete *Conjunctiva bulb. et palp.* keine *Ulcera*, keine Membranen, Lidränder leicht gerötet, Nase, Gaumen und Rachen o. B. Brust und Bauchorgane o. B.

An beiden Oberschenkeln und am Bauch vereinzelte fingerkuppengroße, mäßig erhabene, blaurot gefärbte mit Eiterkrusten bedeckte Efflorescenzen.

Klitoris und kleine Labien sind stark ödematös geschwollen. Auf der Innenseite der linken kleinen Labie am Scheideneingang ein längliches *Ulcus*, 3 : 1 cm groß, von unregelmäßiger Form, in der Umgebung mehrere kleine etwa linsengroße *Ulcera* von gleichem Aussehen. Geschwürsrand leicht erhaben, wenig unterminiert. Geschwürsgrund schmutziggrau belegt, beim Entfernen der Beläge leichte Blutung. Inguinale Lymphdrüsen sind nicht geschwollen. Kein Fluor. Gc. negativ. Spiroch. pall. negativ. Unna-Ducrey negativ. WaR. negativ. Di. Abstrich der genitalen *Ulcera* positiv (kulturell und mikroskopisch), ebenso der Abstrich des rechten Auges. Linkes Auge, Nase, Rachen und *Ulcera* am Abdomen und den Oberschenkeln Di. negativ. Temperatur 37,4°.

31. IV. 1919. 6000 I.-E. subcutan, Lokalpinselungen mit Lugolscher Lösung, Pudern mit Dermatol.

5. V. Temperatur 36,6°. *Ulcera* zeigen gesunde Granulationen und gute Heilungstendenz.

28. V. Scheide frei von Di. *Ulcera* abgeheilt ohne Narben.

Differentialdiagnostisch war bei allen Patienten zunächst an *Ulcus molle* zu denken. Hierbei sind aber die Wundränder zackiger, zerfressener, viel stärker unterminiert, der Geschwürsgrund ist unebener und speckig belegt. Im wiederholten Ausstrich waren keine Unna-Ducreyschen Streptobacillen zu finden. Primäraffekt und breite Kondylome waren durch ihr Aussehen und durch die fehlenden *Spirochaetae pallidae* gleich auszuschließen. Für ein Gumma waren die *Ulcera* zu akut aufgetreten. Fehlender stärkerer Ausfluß und negativer Gonokokkenbefund sprachen gegen *Ulcera gonorrhoeica*.

Die gelegentlich nach allgemeinen Infektionskrankheiten wie Scharlach, Masern, Typhus und anderen vorkommenden ulcerösen Prozesse an der Vagina kamen nach der Anamnese nicht in Betracht. Tuberkulöse Geschwüre, die hin und wieder in der Umgebung der Vulva entstehen, sind käsig-eitrig oder speckig belegt und unregelmäßig gruppiert. Bei Soor sieht man weiße Plaques auf diffus geröteter Haut und weist mikroskopisch den Pilz leicht nach. Herpes progenitalis zeigt nach dem Platzen der Bläschen häufig einen diphtheroiden Belag, der sich aber als zusammenhängende Epidermisschicht leicht abheben läßt und außerdem einen feuchten roten Grund hat.

Das von Lipschütz und Scherber beschriebene *Ulcus vulvae acutum*, bei welchem sich ohne Ursache unter Fieber, Schüttelfrost und Schmerzen ein Geschwür von ganz uncharakteristischem Aussehen entwickelt, weist konstant grampositive, plumpe Bacillen auf. Diese waren bei unseren Patientinnen nicht zu finden.

Fassen wir das Charakteristische bei unseren 3 Fällen zusammen: Alle Patientinnen sind nicht an Rachendiphtherie erkrankt gewesen, Mund und Nase waren frei von Diphtheriebacillen und blieben es bei weiterer Beobachtung. In der Umgebung der Patientinnen waren keine Fälle von Diphtherieerkrankungen vorgekommen. Wir finden eine mit mäßigem Fieber ohne größere Störungen des Allgemeinbefindens einhergehende Erkrankung, bei der die Patienten zuerst Schmerzen und Brennen beim Urinieren empfinden. Die Klitoris, das Frenulum und die kleinen Labien sind geschwollen, fühlen sich elastisch an und sind entzündlich gerötet. An der Vulva finden sich Ulcera, deren Umgebung intensiv gerötet ist. Die Form der Ulcera ist unregelmäßig, die Geschwürsränder sind wenig prominent und kaum unterminiert, nach außen zu rötlich, zum Geschwürsgrund hin grauweißlich verfärbt. Der Geschwürsgrund ist mäßig tief, schmutzig weißlich belegt, beim Entfernen der Belege blutet und schmerzt der Grund. Die benachbarten inguinalen Lymphdrüsen sind nicht geschwollen, im Abstrich werden mikroskopisch und kulturell virulente Diphtheriebacillen nachgewiesen. Auf die spezifische Therapie hin fällt das Fieber, nach wenigen Tagen reinigen sich die Geschwüre und epithelialisieren langsam bis zur Abheilung ohne Narbenbildung. Die Diphtheriebacillen verschwinden analog der Rachendiphtherie erst nach geraumer Zeit. Die Genitalerkrankung war primär. Alle Patientinnen waren als „geschlechtskrank“ angesehen worden; doch sind die Veränderungen so typisch und in allen Fällen ähnlich, daß man auf die richtige Diagnose hingewiesen wird, die allerdings durch den Bacillennachweis gesichert werden muß.

Literatur.

Anschütz und Kisskalk, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 2. — Weinert, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 9 u. 51. — Kyrle, Dieses Archiv. 1917. — Leick, Dtsch. med. Wochenschr. 1900, Nr. 12. — Toch Prager, Med. Weekbl. 1896, Nr. 21. — Leendertz, Med. Klin. 1920, Nr. 6. — Lipschütz, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 17. — Scherber, Wien. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 7.

(Aus der Univ.-Haut-Klinik in Kiel.)

Zur Klinik des Lupus erythematodes.

Von

Victor Klingmüller.

Die Ätiologie des Lupus erythematodes bedarf noch weiterer Klärung. Lewandowsky, welcher diese Frage zuletzt zusammenfassend bearbeitet hat, kommt auch trotz vielfacher Beziehungen dieser Krankheit zur Tuberkulose schließlich zu der Auffassung, daß die Kenntnis von ihrer Entstehung unsicher und unbefriedigend ist. Es ist deshalb von Wert, weitere Beobachtungen mitzuteilen, bis es uns vielleicht gelingt, durch neuere Untersuchungen, wie sie z. B. von Br. Bloch angebahnt sind, mehr Klarheit zu bringen. Folgende 3 Fälle von Lupus erythematodes scheinen mir wegen ihres klinischen Verlaufs und der verhältnismäßig langen Beobachtungszeit von allgemeiner Bedeutung zu sein. Um mich möglichst kurz fassen zu können, sei auf die zusammenfassenden Arbeiten von Jadassohn, Zieler und Lewandowsky verwiesen, in welchen alle in Betracht kommenden Fragen ausführlich besprochen sind.

I. Lupus erythematodes discoides mit Ausgang in allgemeine innere Tuberkulose.

Johannes B., 22 Jahre, Schmiedegeselle. Kräftiger Knochenbau, derbe Muskulatur. Erkrankte vor etwa 7 Jahren mit Steifigkeit in den Fingern, vor 6 Jahren Flechte im Gesicht, bald darauf auch an den Händen.

Status: 9. XI. 1909. Typischer Lupus erythematodes discoides auf Nase, Wangen, seitlichen Teile des behaarten Kopfes. Halsdrüsen geschwollen. Einzelne Fingerendglieder teils ganz ankylotisch, teils nur noch geringe Bewegung möglich. Verstreute Herde an Fingern und Händen. Finger teilweise sklerodermieartig, nach den Enden zugespitzt, atrophische Nagelveränderungen. Ohrmuscheln z. T. atrophisch und Ränder angefressen. Pat. stand bis zu seinem Exitus März 1919 also 10 Jahre lang in unserer ständigen Beobachtung.

Klinischer Verlauf. 1910. An Armen, Handrücken und Brust entwickeln sich frische, kleinste, stecknadelkopfgroße, zinnberrote, infiltrierte Herdchen mit z. T. leicht ablösbaren silbernen Schuppen, allmähliche Vergrößerung und zentrale Atrophie. 1912: Weitere Aussaat solcher Herde an den Streckseiten der Arme, Handrücken, Fingern; die älteren werden größer und in ihrer Mitte stärker atrophisch. An den Fingern flache torpide Nekrosen, z. T. auf Nagelfalz übergreifend. An solchen frischeren Herden beobachteten wir nach $\frac{1}{2}$, 1, $1\frac{1}{2}$ und 2 mg A.T. nicht sehr starke, aber deutliche örtliche Reaktion. Die Einspritzungen wurden in verschieden großen Abständen gemacht. Die stärkste Reaktion trat

auf bei 1,5 mg, nachdem Pat. vorher in Abständen von 3—7 Tagen 7 mal $\frac{1}{2}$ und 2 mal 1 mg erhalten hatte. Frische Herde auf dem behaarten Kopf, Rücken, Brust, Armen, Händen, Kniescheiben, Füßen, hartem Gaumen und Lippenrot der Unterlippe. Gesicht mehr und mehr befallen. Zunehmende Resorption der Nasenflügel und Ohrmuscheln. Zunahme der Nekrosen an den Fingern und jetzt auch an den Zehen. In den nächsten Jahren vergrößern sich die Herde, frische entwickeln sich weiter, im Vordergrund stehen die zunehmenden Nekrosen an Fingern und Zehen. Behandlung ohne Erfolg. Tuberkulin regelmäßig, Jod-Chinin, Aurum-Kalium-cyanatum. Örtliche Behandlung mit Quarzlampe ohne Dauerwirkung, Salben und Bäder wirken symptomatisch für Hände und Füße gut.

Seit 1914 zunehmende Abmagerung und Schwäche unter Kurzatmigkeit, nach Tuberkulin Temperatur bis 39,9°. Etwa seit Oktober bettlägerig wegen Lungenerscheinungen und Fieber. Lupus erythem. heilte allmählich ab, dagegen wurden die torpiden Nekrosen an Fingern und Zehen eitrig. 30. III. 1919: Exitus.

Sektion: Chronisch indurierende und schrumpfende Tuberkulose beider Lungenlappen mit vereinzelt tuberkulösen peribronchitischen Herden der Unterlappen und kleinen Höhlenbildungen der Oberlappen. Eitrige Bronchitis, Ödem und bronchopneumonische Herde der Unterlappen. Alte verkalkte Tuberkulose bronchialer Lymphknoten, starke Pleuraverwachsungen. Tuberkulöse Geschwüre im Dünn- und Dickdarm. Chronische käsig Tuberkulose der bronchialen, trachealen, mediastinalen, jugularen, retroperitonealen und mesenterialen Lymphknoten. Großknotige Tuberkulose des Zwerchfells, Bauchfells, der Milz und des Pankreas. Miliartuberkulose des Herzbeutels, der linken Pleura und des Mediastinums. Vereinzelt Miliartuberkel der Leber. Zahlreiche Narben der Nieren, sehr starke Hämosiderose der Milz. Hochgradige allgemeine Anämie und Abmagerung. Braune Atrophie des Herzens und Verfettung der Muskulatur. Hydroperikard, serös-fibrinöse Pleuritis und Peritonitis. Embolie von Lungenarterienästen. Hydrocephalus externus und internus. Schnenflecke des Epi- und Endokards. Geringe Sklerose der Mitralklappe und Aorta. Traktionsdivertikel der Speiseröhre. Chronischer Magenkatarrh. Kalkinfarkt der Nierenpyramiden.

Zahlreiche Excisionen von Lupus-erythematodes-Herden in vivo (Arm, Gesicht, Rücken, Hand, Kopf) ergeben bei der mikroskopischen Untersuchung typische Veränderungen.

Die möglichst gekürzt wiedergegebene Krankengeschichte berührt verschiedene wichtige Fragen. Erstens ist lange Zeit bei dem Kranken nichts Sicheres von einer floriden inneren Tbc. festzustellen gewesen. Nach dem klinischen Verlauf zu schließen, ist die allgemeine Aussaat der Tuberkelbacillen erst etwa im letzten Jahre vor sich gegangen. Selbstverständlich ist, daß latente Herde von Tuberkulose schon seit Kindheit (z. B. in den Lymphdrüsen) vorhanden gewesen sein können. Zweitens haben sich Beziehungen zur Tuberkulose in der ersten Zeit ergeben durch den einwandfreien wiederholten positiven Ausfall der örtlichen Reaktion von Discoidesherden nach Einspritzungen von Alt-Tuberkulin. Auffallend dabei ist, daß die örtliche Reaktion erst deutlich nachweisbar ist, nachdem wiederholte Einspritzungen vorausgegangen sind. Das ließe den Schluß zu, daß durch dieses Verfahren erst genügend Stoffe aus den tuberkulösen Herden ausgeschwemmt worden sind, welche durch Summierung oder durch Umstimmung des Erythematodesgewebes die örtliche Reaktion

ausgelöst haben. Drittens konnten wir auch bei diesem Fall feststellen, daß der Erythematoses discoides abheilt mit fortschreitender innerer Tuberkulose. Wir haben den seltsamen Widerspruch, daß Discoidesherde sowohl nach Entfernung tuberkulöser Herde (z. B. Halsdrüsen), als auch mit fortschreitender innerer Tuberkulose abheilen. Eine einwandfreie Erklärung dafür können wir zur Zeit nicht geben. Zu berücksichtigen ist, daß im allgemeinen bei erschöpfenden und zum Tode führenden Krankheiten (z. B. Pemphigus, toxischen Exanthemen) die Reaktionsfähigkeit der Haut auf allerlei Reize erlöschen kann. So reagieren auch schwere Tuberkulosen nicht auf Tuberkulin. Das Hautorgan ist in seinen Funktionen abhängig von inneren Zuständen oder Vorgängen (z. B. innerer Sekretion), welche durch die schwere Beeinflussung des ganzen Organismus ausgelöscht oder unterdrückt sind. Ist die Reaktionsfähigkeit der Haut aber noch erhalten, so kann die Entfernung eines tuberkulösen Herdes heilend auf den Erythematoses wirken. Diese Tatsache, welche auch von uns mehrfach beobachtet worden ist, läßt den berechtigten Schluß zu, daß Zusammenhänge bestehen, freilich ist damit nicht gesagt, daß der Tuberkelbacillus nun die Ursache des Erythematoses ist.

II. Lupus erythematoses acutus ohne nachweisbare Tuberkulose mit tödlichem Ausgang unter schweren septischen Erscheinungen.

Mathilde Dw., 28 Jahre, Landbriefträgersfrau. Vater der Patientin ist an Carcinoma recti gestorben. Die Mutter lebt, 64 Jahre alt, angeblich gesund. 4 Brüder sollen im frühen Kindesalter an unbekannter Krankheit gestorben sein. 5 Schwestern leben, angeblich sämtlich gesund. Pat. selbst will bisher nie ernstlich krank gewesen sein. Ist seit 4½ Jahr verheiratet. 1 Sohn, 4 Jahre alt, lebt und ist gesund. Keine Aborte, keine Frühgeburten. Seit etwa 8 Monaten rheumatische Schmerzen in Schultern, Armen, Hüften, Knien sowie in den Muskeln ohne erkennbare Schwellung der Gelenke. Pat. konnte morgens vor Schmerzen kaum aufstehen, sich nur im Hause herumbewegen. In letzter Zeit öfter Frösteln und Hitzegefühl, gegen Morgen starke Schweiß. Mitte März 1912 trat unter starkem Jucken ein roter, scharf begrenzter Ausschlag auf dem Nasenrücken auf, welcher sich angeblich rasch auf die seitlichen Nasengegenden ausbreitete. Dieser schreitet ohne zentrale Abheilung am Rande weiter fort, bis beide Wangen und die Ohren z. T. ergriffen waren. Anfang April 1912 sprangen die Fingerkuppen auf, wurden rissig und schmerzten beim Hantieren im Wasser.

Status 8. V. 1912. Kräftige starke Frau. Über den Nagelgliedern sämtlicher Finger beider Hände, und zwar im Bereich der Fingerkuppe ist die Haut straff gespannt, jedoch nicht exfoliiert oder excoriert. In der Haut, diese vorwölbend, sitzen umschriebene, über hirsekorn- bis pfefferkorn- bis erbsengroße, rötlich-violette, z. T. oberflächlich hämorrhagische Infiltrate, welche mäßig derb und zum größten Teil zu polycyclisch begrenzten Herden konfluieren sind. In der linken Hohlhand finden sich über den Metacarpophalangealgelenken sowie im ganzen Verlauf des Metacarpus einzelne, scharf begrenzte, rundliche, polygonale oder rosettenförmige, livide oder graurosa gefärbte Infiltrate in der Haut von Hirsekorn- bis Linsengröße, mäßig derb, über dem Kleinfingerballen gruppiert und konfluieren. Dicht unterhalb des Mittelfingers ist ein solches Infiltrat von einem

stecknadelkopfgroßen nekrotischen Schorf bedeckt. In der rechten Hohlhand finden sich nur am ulnaren Rande des Handtellers frische rote, strichförmig angeordnete ebensolche Infiltrate ohne Schorfbildung. Im Bereich beider Augenbrauen, über der Nasenwurzel im Bogen konfluierend, scharf rundlich begrenzte rosarote bzw. leicht lilarote Herde, mäßig infiltriert, von rauher Oberfläche und mit feinen weißlichgrauen, zähen, festhaftenden Schuppen bedeckt. In der Mitte der Stirn einzelne stecknadelkopf- bis linsengroße, etwas mehr bräunliche, schuppig effloreszierende. Über die ganze Nase, beide Wangen und die Ohren zieht in Schmetterlingsform ein scharf umschriebener, eigenartig grau-roter Herd, welcher die unteren Augenlider, Nasenflügel, Nasenseptum und Oberlippe freiläßt und auf den Wangen bis in die Höhe des Mundes nach unten reicht. Die Ränder nach den Augen und den Lippen zu sind etwas frischer rot und deutlich prominent, die übrigen Randbezirke flach und im Niveau der Umgebung gelegen. An den Schläfen und nach den Ohren zu nimmt der Herd infolge fleckweiser Pigmentierung ein mehr scheckiges Aussehen an. Hier fehlen auch die Schuppen, während die mehr zentralen Bezirke auf Nase und Wangen von feinen weißlichgelben, trockenen, zähen Schuppen in einfacher Lage dicht bedeckt sind. Die Schuppen bilden auch vielfach bis linsengroße Lamellen, lösen sich nicht spontan und zeigen beim Abreißen auf der Unterfläche feinste Hornkegelchen und Fäden, welchen besonders in der Jochbeingegegend ektasierte Follikelmündungen entsprechen. Nirgends im ganzen Gesicht finden sich narbig-atrophische Stellen. Beide Ohrmuscheln sind bis auf einzelne Stellen, auch an der Hinterfläche, von dem Prozeß ergriffen und von dicken zusammenhängenden (plastischen) graugelben, mehrfach eingerissenen Schuppen überzogen. Hinter beiden Ohren, in der Regio mastoidea, finden sich frische, gruppierte, mehrfach zu Rosetten und polycyclischen Figuren konfluierende über hirsekorn- bis pfefferkorngroße, lebhaft rosarote, derbe prominente Knötchen ohne Schuppung und oberflächliche Nekrose. Am harten Gaumen, am Übergang zum weichen Gaumen, in etwa markstückgroßer Ausdehnung mehrere rundliche bis erbsengroße, von mazerierter weißer Schleimhaut umsäumte, tief dunkelrote oberflächliche Gewebsverluste, welche beim Kauen usw. lebhaft schmerzen.

Lungenbefund (stark gekürzt): Dämpfung l. Ober- und Unterlappen, feuchte Rasselgeräusche, r. Unterlappen Dämpfung, Exsudat bds. usw. Herz o. B. Fieber 39°.

8. V. 1912. Alt-Tuberkulin 0,1 mg subcutan.

9. V. 1912. Keine deutliche Lokalreaktion. Temperatur 40,4°. Allgemeinbefinden beeinträchtigt, Appetit sehr gering.

11. V. 1912. WaR. negativ.

2 Meerschweinchen Blut intra peritoneal eingespr. 1. gest. 19. V. 1912. Peritonitis und Pneumonie. 2. getötet 6. VI. 1913. Sehr großes und sehr fettes Tier. Ohne jeden Befund. Alte Adhäsionen offenbar an der Einspr. zwischen Peritoneum, Leber und Dünndarmschlingen.

15. V. 1912. Blutuntersuchung: 10% Eosinophile, Hämoglobin 20%, sonst normal.

22. V. 1912. Alt-Tuberkulin 2 mg. Keine Reaktion.

5. VI. 1912. Unter dauerndem Fieber 38–40°, zunehmenden Atembeschwerden Schwäche, zeitweiligem Erbrechen Pat. vorm bewußtlos. Exitus.

Sektionsbefund. Diffuse frische und ältere bronchopneumonische, z. T. gelatinöse Infiltrate aller Lungenlappen. Unregelmäßig ausgebreitete frische fibrinöse Pleuritis aller Lungenlappen, insbesondere des linken Oberlappens mit Übergreifen auf das Perikard. Etwa 400 ccm klares Exsudat in beiden Pleuren. Mäßige Kompressionen beider Unterlappen. Starke ödematöse Bronchial- und

Trachealdrüsen. Zwei größere flache, mehrere kleine Geschwüre der Schleimhaut des harten Gaumens mit speckigem Grunde. Starke Perichondritis an der Epiglottis mit großem geschwürigem Defekt des Randes. Flaches Ulcus am rechten Zungenrande. Tiefe kraterförmige Geschwüre an der hinteren Commissur des Kehlkopfes. Atrophische Zungenbeläge. Ödem der aryepiglottischen Falten und der Uvula. Trübe fettinfiltrierte Leber. Derbe etwas geschwollene Milz mit frischer fibrinöser Perisplenitis. Trübung der Nieren. Rechtsseitige Parovarialcyste.

10 Meerschweinchen geimpft mit Sektionsmaterial von gallertiger Pneumonie und anderer Lunge, je 2 intraperitoneal, je 1 subcutan; mit Bronchialdrüsen 2 intraperitoneal, mit Milz 2 intraperitoneal. Ergebnisse der Sektionen dieser Tiere: Gallertige Pneumonie intraperitoneal: 1. nach 13 Tagen gestorben an fibrinöser Peritonitis; 2. nach 8 Monaten getötet ohne Befund. Desgl. subcutan: nach 8 Monaten getötet, ohne Befund. Scheinbar gesunde Lunge intraperitoneal: 1. nach 1 Monat; 2. nach 15 Tagen gest. an zirkumskripten fibrinösen Peritonitis. Desgl. subcutan: nach 8 Monaten getötet, ohne Befund. Milz intraperitoneal: 2 gest. nach 3 und 4 Monaten an eitriger Peritonitis, kleinsten und größeren Abscessen der Bauchorgane. In den Quetschpräparaten der Organe mit und ohne Antiformin keine Tbc.-Bacillen, mikroskopisch keine Tuberkulose.

Von der Pat. wurden mikroskopisch untersucht: Excision von einem Herde hinter dem Ohr: perivaskuläre Infiltrate im papillären und subpapillären Gewebe nicht sehr stark. Hyperkeratose mäßig, aber follikulär sehr ausgeprägt; Epithel teilweise atrophisch bis auf wenige Zellagen. Ulcus am harten Gaumen: dichte perivaskuläre Infiltration mit starker Durchschwemmung des Epithels, ganz allmählicher Übergang in die Geschwürsfläche. Bronchialdrüse, Lunge, Milz: keine Tuberkulose.

Der Fall bietet das klinische Bild eines Lupus erythematoses acutus mit sehr schnellem Verlauf. In etwa 3 Monaten nach Auftreten der Hautveränderungen oder etwa 9 Monaten nach Einsetzen von Allgemeinbeschwerden kommt die Kranke zum Exitus. Die sorgfältige und eingehende Untersuchung auf Tuberkulose fällt völlig negativ aus, weder die zahlreichen Tierversuche (2 mit Blut während des Lebens, 10 mit Sektionsmaterial), noch die Sektion ergeben einen Anhaltspunkt. Die subcutanen Tuberkulineinspritzungen lösen weder örtliche, noch allgemeine Reaktion aus. Diese können, wie bei Fall I schon gesagt, durch den schweren Allgemeinzustand unterdrückt worden sein. Dagegen drängt sich der Zusammenhang der schweren Lungenerkrankungen mit der gleichzeitig sich weiter ausbreitenden Dermatose ohne weiteres auf. Unter dem Bilde einer septischen Infektion beginnt das Leiden mit rheumatischen Muskel- und Gelenkbeschwerden, zu denen sich bald Erscheinungen von seiten der Lunge hinzugesellen. Etwa zur gleichen Zeit wie die letzteren entsteht der Hautausschlag, welcher sich rasch weiter ausbreitet. Unter schweren septischen Erscheinungen erliegt die kräftige Kranke ihrem inneren Leiden, ohne daß wie beim Fall I die Hauterkrankung eine Neigung zur Rückbildung oder Ausheilung zeigt. Man kann annehmen, daß der schnelle Verlauf der inneren Erkrankung die Dermatose nicht mehr beeinflussen konnte wie die viel

langsamer fortschreitende innere Tuberkulose bei Fall I. Immerhin stellen diese beiden Fälle Gegensätze dar, welche sich nach dem heutigen Stand unseres Wissens über die Ursache des Lupus erythematodes nicht erklären lassen. Noch schwieriger wird die ganze Frage, wenn wir Fall III berücksichtigen.

III. Lupus erythematodes acutus mit Ausgang in Heilung.

Friederike A., 46 Jahre, Händlersfrau. Vor 16 Jahren Bauchfellentzündung; 4 mal Blutsturz. 7 Kinder von 7—19 Jahren, gesund, 1. blind. Vor 3 Jahren Fehlgeburt, Abort ausgeräumt, anschließend Fieber und Unterleibsoperation (viel Eiter im Becken). Damals bildete sich ein roter Fleck auf der Nase, allmählich neue Herde im Gesicht, Schläfen, hinter dem Ohr und Vergrößerung der Stellen.

Status 19. IV. 1918. Gesicht: rot infiltriert bis hinter die Ohren und auf den Hals übergreifend. Kinn weniger stark befallen. An den Augenlidern größere und kleinere Schuppen auf der Nasenkuppe festhaftende Schuppen und follikuläre trichterförmige Atrophien. Auf Rücken und über Schlüsselbeinen zahlreiche stecknadelkopf- bis bohngroße hellrote infiltrierte Herde mit festhaftenden Schuppen oder zentraler Atrophie, desgl. am Kreuz und auf Gesäß übergreifend. Arme dicht bedeckt auf Streck- und Beugeseiten, ebenso die Streckseite der Hände. Finger geschwollen, Streckseite mit pernioartigen Polstern besetzt über der Mitte der Phalangen. Fußgelenke leicht geschwollen. Haut darüber diffus bedeckt, auch auf den Varicen der Unterschenkel. Unter den Zehen und Fußballen einzelne Herde mit zentralen festen Schuppen und geringem Randinfiltrat.

Allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen; Milz, Lungen, Herz, Bauch ohne Befund. Blutbild: ohne Besonderheiten. Urin frei von Eiweiß, Zylinder, Zucker. Kein Fieber.

Status 18. IX. 1918. Den ganzen Sommer geschwollene Füße mit offenen Stellen, war deshalb bettlägerig. Ob Fieber oder Fröste bestanden haben, ist von der Pat. nicht sicher zu erfahren. Hitzegefühle hätte sie gehabt. Hat viel in der Sonne gelegen und Arme, Gesicht und Hals bestrahlen lassen. Allgemeinbefinden sehr gut. Lupus erythem. abgeheilt bis auf Reste an den Ohren und am Fußbrand.

Dieser Fall steht an Ausdehnung der Erscheinungen hinter Fall I und II nicht zurück. Wie Fall II entsteht der Erythematodes im Anschluß an eine eitrige Erkrankung (eitriges Pelvioperitonitis nach Ausräumung eines Aborts). Im weiteren Verlauf der Dermatoe entwickelt sich diese teils als Discoides-, teils als Acutus-Form. Die Acutusform war besonders im Gesicht ausgeprägt, Arme und Unterschenkel waren fast diffus bedeckt auf rotem infiltriertem Grunde. Sichere Anhaltspunkte für Tuberkulose konnten nicht festgestellt werden; die allgemeine Schwellung der Lymphdrüsen könnte dafür sprechen. Tuberkulinreaktionen wurden leider nicht gemacht, da Patient wegen häuslicher Verhältnisse wieder zu ihrer Familie reisen mußte. Die Ausbreitung der Dermatoe, das Nebeneinanderbestehen von Acutus und Discoides ließen den Eindruck zu, daß es sich um einen prognostisch ersten Fall handelte. Um so überraschender war der Befund nach 5 Monaten: Fast restlose Abheilung ohne Narben und Atrophie an den Acutusherden.

Diese 3 Fälle geben ein gutes Übersichtsbild von der Vielgestaltigkeit des sog. Lupus erythematoses. Fall I zeigt, daß ein Zusammenhang zwischen innerer Tuberkulose und Hautleiden bestehen kann, daß er aber nicht bewiesen ist. Trotzdem wäre man nicht überrascht, wenn diese Beziehungen noch einmal aufgedeckt werden sollten. Es wäre denkbar und sehr wohl möglich, daß die Abhängigkeit der Reaktionsfähigkeit der Haut von innerer latenter Tuberkulose individuell ganz großen Schwankungen unterliegen kann. Das sehen wir auch an Fall I, bei welchem durchaus nicht regelmäßig, sondern nur gelegentlich örtliche Herdreaktionen entfernt von der Einspritzungsstelle des Tuberkulins auftreten. Diese Wechselwirkungen zwischen Haut und inneren Organen lassen sich vielleicht nur in einer bestimmten Phase der Krankheit durch Tuberkulin kenntlich machen, z. B. dann, wenn gewisse für die Reaktion erforderliche Substanzen in der Blutbahn kreisen. Das anfallsweise oder schubweise Auftreten neuer Erythematosesherde, ihre außerordentlich wechselnde und verschiedene Empfindlichkeit gegenüber den einfachsten äußeren Reizen bieten eine Grundlage für eine solche Auffassung. Der völlig negative Tuberkulosebefund bei Fall II ist allerdings zur Zeit nicht zu erklären. Es müßte dann hier eine Form von Tuberkulose vorliegen, welche überhaupt nicht nachzuweisen ist (Lewandowsky).

Bei Fall III wird wiederum bestätigt, das Discoides und Acutus nebeneinander vorkommen und ineinander übergreifen können. Da man nicht annehmen kann, daß zwei ähnliche Hautleiden bei demselben Menschen zur gleichen Zeit aus zwei verschiedenen Ursachen entstehen, so ist man zu der Annahme berechtigt, daß beide Formen dieselbe Ätiologie haben.

Die auffallende Tatsache, daß wir bei fast allen Acutusfällen Beziehungen zu einer septischen Infektion (septischem Fieber, septischer Allgemeinerscheinung) beobachten können (auch in Fall III), läßt vielleicht vermuten, daß diese septische Komplikation eine ganz andere, uns noch unbekannte Verlaufsweise innerer Tuberkulose bedingt.

Nicht immer braucht Sepsis derartig im Vordergrund zu stehen wie bei Fall II, vielmehr verläuft sie im Fall III in einer mehr subakuten Form. Damit scheint auch die anfangs wegen der akuten schnellen Ausbreitung bedrohliche Prognose so günstig umgestaltet zu werden, daß die Dermatose fast restlos ausheilt. Im Fall III ist das Auftreten von Acutusherden sogar nicht mal zeitlich mit septischen Erscheinungen verbunden, sondern diese liegen mindestens $2\frac{1}{2}$ Jahre zurück.

Es bleibt also auch nach Betrachtung dieser 3 so verhältnismäßig lange und gut beobachteten Fälle das Rätsel der Ätiologie des Erythematoses ungelöst. Meiner Ansicht nach können uns nur experimentelle Forschungen mit neuen Versuchsanordnungen weiter bringen.

(Aus der Prosektur der Krankenanstalt Rudolfstiftung in Wien [Vorstand:
Hofrat Prof. Paltauf].)

Beitrag zur Histologie des lymphatischen Rachenringes.

Von

Dr. Robert Koritschoner,

Prosektursadjunkt.

Seit den grundlegenden Untersuchungen Stöhrs über die Histologie der von ihm Zungenbalgdrüsen genannten Anhäufungen adenoiden Gewebes in der Schleimhaut des Zungengrundes haben sich zahlreiche Autoren sowohl mit der Physiologie als auch Histologie dieser Gebilde befaßt und haben zum größten Teile in der richtigen Erkenntnis, daß es sich nicht um ein eigenes, in sich abgeschlossenes Organ, sondern um einen Teil eines Systems handle, dieselben gemeinschaftlich mit Gaumen- und Rachen tonsillen behandelt.

Stöhr beschreibt die genaueren histologischen Verhältnisse folgendermaßen: Rings um dieses Epithel (der Balghöhle) liegt adenoides Gewebe, welches eine verschieden große Anzahl von Knötchen mit Keimzentren enthält und scharf gegen das fibrilläre Bindegewebe der Tunica propria abgegrenzt ist . . . Unter normalen Verhältnissen wandern fortwährend zahlreiche Blutzellen des adenoiden Gewebes durch das Epithel in die Balghöhle und gelangen von da in die Mundhöhle, in deren Sekret sie als Schleim und Speichelkörperchen leicht gefunden werden. Das Epithel wird dabei oft in großer Ausdehnung zerrissen oder ist derart mit Lymphocyten infiltriert, daß seine Grenze gegen die Tunica propria nicht mehr mit Sicherheit nachgewiesen werden kann.

Seit dieser Beobachtung Stöhrs ist vor allem ein intensiver Streit, verschärft durch Mißverstehen des von ihm oft gebrauchten Ausdruckes „Leukocyten“ als Sammelname für alle weißen Blutzellen, entstanden, ob die Durchwanderung der Lymphocyten durch das Epithel der Tonsillen und Zungenbalgdrüsen eine aktive ist oder durch einen ständig fließenden Lymphstrom (Görke) erzeugt wird. Wir wissen zwar jetzt, daß es eine aktive Bewegung von Lymphocyten gibt, daß aber dieselbe bei der Durchwanderung gerade im Bereiche des Mundes nur als unterstützendes Moment in Betracht kommt. Dies hat Henke mit seinen Experimenten einwandfrei nachgewiesen. Schridde ist bei seinen Untersuchungen an hyperplastischen Tonsillen zu noch weiteren

Schlüssen gekommen und glaubt mit seinen Befunden von Plasmazellen innerhalb des Epithels auch für diese Zellen die aktive Bewegungsmöglichkeit bewiesen zu haben. Er gibt seine Beschreibung nur von hyperplastischen Tonsillen, scheint also der Meinung zu sein, daß es sich dabei um einen pathologischen Vorgang handle. Schridde's Beobachtungen bedürfen aber auch noch in anderer Richtung einer Klärung. Stöhr hat im Epithel der Zungenbalgdrüsen niemals Mitosen gesehen, beschreibt und bildet jedoch zahlreiche Zellen mit Kernteilungsfiguren zwischen den Epithelzellen ab, die er für Teilungsformen von Lymphocyten hält. Schridde hat dagegen Teilungsformen der Epithelien gesehen und scheint, da er nichts Gegenteiliges erwähnt, der Ansicht zu sein, daß es sich um dieselben Gebilde handle, die Stöhr gesehen aber nicht richtig gedeutet hat.

Wir haben uns nun zur Klärung dieser Verhältnisse folgende Fragen vorgelegt:

I. Ist das Vorkommen von Plasmazellen im Bereiche des Waldeyer'schen Rachenringes ein Zeichen pathologischer Veränderungen?

II. Gibt es eine Durchwanderung von Plasmazellen unter normalen Verhältnissen?

III. Kommen im Bereiche des lymphatischen Gewebes des Rachenringes Teilungsformen des Epithels vor?

IV. Können an den durchwandernden Zellen Mitosen beobachtet werden?

I. Schridde hat für seine Untersuchungen hyperplastische Tonsillen verwendet und außer der bereits erwähnten Durchwanderung von Plasmazellen durch das Epithel eine Anhäufung solcher unter dem Epithel und in den Keimzentren gefunden. Wir haben nun in der Erwägung, daß es äußerst schwer fällt, die Grenze zwischen normalen und pathologischen Tonsillen scharf zu ziehen, dieses Untersuchungsmaterial verlassen und an einer großen Zahl von Zungentonsillen diesbezügliche Untersuchungen vorgenommen. Die histologische Untersuchung an Zungengrundpräparaten ergibt nach unseren Erfahrungen viel klarere Bilder als bei der Gaumentonsille, da hier die Lymphocyten-durchwanderung und die Epithelveränderungen nicht so energisch vor sich gehen und das Bild nicht durch die Reichhaltigkeit der Veränderungen verwischt wird. Es sei gleich erwähnt, daß Präparate von Erwachsenen in allen Lebensaltern, die an den verschiedensten Krankheiten, auch plötzlichen Todes gestorben waren, zur Untersuchung gelangten. Es fand sich an allen Schnitten ein charakteristischer Befund, der wohl graduelle Unterschiede aufwies, in seiner Deutung jedoch ein vollkommen einheitliches Resultat ergab.

Wir müssen am Zungengrund wohl unterscheiden zwischen den hier in großer Menge vorhandenen Balgdrüsen, für die Levinstein die

Bezeichnung *Fossulae tonsillares*, resp. *Noduli lymphatici* vorgeschlagen hat und den dazwischenliegenden Partien der Schleimhaut. Erstere sind umschriebene Anhäufungen lymphatischen Gewebes mit Keimzentren, in deren Mitte ein mit dem Oberflächenepithel in Verbindung stehender, oft erweiterter, ebenfalls mit Epithel ausgekleideter Hohlraum zu beobachten ist. Zwischen diesen umschriebenen Herden adenoiden Gewebes, auf die ich später zurückkommen werde, finden sich diffus angeordnete Infiltrate von lymphatischem Gewebe, ein Umstand, der bei der Stellung, die der ganze Zungengrund als Teil des Rachenringes einnimmt, nicht weiter auffallend erscheint. Ich will mich bei der Beschreibung der Verhältnisse nur darauf beschränken mir auffallende Befunde zu erwähnen, ohne auf eine genauere Schilderung der übrigen Details einzugehen, die ja in den einschlägigen Arbeiten, besonders *Levinsteins*, erschöpfend behandelt sind. In den erwähnten Anteilen des Zungengrundes findet sich ein geschichtetes Plattenepithel, welches durch mäßig zahlreiche, meist einfache Papillen unterbrochen ist. Bei starker Vergrößerung sieht man zwischen den nebeneinanderliegenden Epithelzellen vereinzelt kleine, protoplasmaarme Zellen mit dunklen Kernen, die zwischen denselben eingezwängt erscheinen und wohl als durchwandernde Lymphocyten anzusehen sind. Bei sorgfältigem, langem Suchen sind auch vereinzelt Kernteilungsfiguren in den Epithelien nachzuweisen. Zwischen den Bindegewebsfasern der *Tunica propria*, besonders im Papillarkörper und in ihren obersten Schichten findet sich neben zahlreichen, kleinen Gefäßen ein diffuses Infiltrat von Zellen. Diese setzen sich zu ungefähr gleichen Teilen aus Lymphocyten und Plasmazellen zusammen, neben denen sich weit spärlicher Mastzellen finden, die aber im Gegensatz zu den anderen Zellen, welche sich gegen die Submucosa zu ganz verlieren, hier an Zahl zunehmen. An der Natur der Plasmazellen ist ein Zweifel unmöglich, da sie außer der charakteristischen Färbung ihres Protoplasmas auch alle anderen Kriterien derselben, wie exzentrisch gelagerten Kern, Radspeichenstruktur desselben und perinucleären Hof aufweisen.

Im Bereiche der eigentlichen Zungenbalgdrüsen, *Noduli lymphatici* und *Fossulae tonsillares*, ist das Bild von dem eben geschilderten gänzlich verschieden. Sowohl das oberflächliche als auch das in das lymphatische Gewebe eingesenkte Epithel ist durch sehr zahlreiche Papillen unterbrochen, die häufig sehr weit gegen die Oberfläche vordringen und hier dasselbe beträchtlich verdünnen. Dabei erscheinen die Papillen nicht als gleichmäßige, zapfenförmige Fortsätze der *Tunica propria*, sondern sind gegen die Oberfläche zu kugelig aufgetrieben. Besonders zerklüftet erscheint das Epithel im Bereiche der Einsenkungen in das adenoide Gewebe. Während die Durchwanderung von Lymphocyten durch das Epithel auch an der Oberfläche deutlich zu beobachten

ist und gegenüber derselben über den diffusen Infiltraten beträchtlich gesteigert erscheint, erreicht sie die höchsten Grade in den Fossulae tonsillares, an denen auch der zuerst von Stöhr beschriebene Durchbruch durch das Epithel am häufigsten zu beobachten ist. Gleich hier sei erwähnt, daß wir im Epithel dieser Stellen ohne Schwierigkeit Mitosen auffinden konnten.

Die in der obersten Schicht der Tunica propria liegenden Zungenbälge bestehen aus umschriebenen Herden adenoiden Gewebes mit einer wechselnden Zahl von Keimzentren und besitzen im Zentrum, oft tiefe, auch erweiterte Einsenkungen des Oberflächenepithels. Während in den Keimzentren und im adenoiden Gewebe selbst nur spärlich Plasmazellen nachgewiesen werden konnten, nehmen dieselben in der Peripherie des Knotens bedeutend an Zahl zu und bilden in den Papillen oft die einzige, vorhandene Zellart. Das ist sowohl an der Oberfläche des lymphatischen Gewebes, besonders aber in den Papillen der Epitheleinsenkungen wahrzunehmen. Dem muß noch hinzugefügt werden, daß wir diese Befunde an allen Präparaten erheben konnten.

Wir können daher die erste gestellte Frage dahin beantworten, daß das Vorkommen von Plasmazellen im lymphatischen Gewebe des Waldeyerschen Rachenringes nicht als Zeichen pathologischer Veränderungen aufzufassen ist, sondern einen normalen Befund beim Erwachsenen darstellt.

Bei der Analogie, die zwischen Zungengrunddrüsen und Tonsillen besteht, glaube ich meine Schlüsse auch auf diese Gebilde ausdehnen zu können, da ich mich überdies an einer Reihe von Präparaten von Gaumen- und Rachentonsillen von der Richtigkeit dieser Folgerung überzeugen konnte.

II. Was nun die zweite Frage anbelangt, so wurde dieselbe durch Befunde Schriddes angeregt, der ein Durchwandern von Plasmazellen durch das Epithel hypertrophischer Tonsillen beobachtet hat. Ich habe bei meinen Untersuchungen mein Augenmerk vor allem auf die normalen Verhältnisse gelenkt und aus diesem Grunde, wie ich eingangs hervor gehoben habe, nicht Tonsillen, sondern Zungenbalgdrüsen zur Untersuchung verwendet. Ich erwähne dies ausdrücklich, damit meine Ausführungen nicht als Polemik gegen Schridde aufgefaßt werden. An meinen Präparaten konnte eine Durchwanderung von Plasmazellen in keinem einzigen Falle beobachtet werden, dagegen fanden sich durchwandernde Lymphocyten besonders über den umschriebenen, lymphocytären Infiltraten in sehr reichem Maße.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit nicht unterlassen auf eine Tatsache hinzuweisen, die fast in allen Lehrbüchern angeführt wird, aber in einem gewissen Widerspruch mit den neueren Untersuchungen steht.

Es handelt sich dabei um die sog. Speicheldrüsenkörperchen, die als identisch mit den durchgewanderten Lymphocyten angesehen werden, wie es auch Stöhr selbst getan hat. Diese Anschauung bedarf einer Revision. Laquer hat nämlich einwandfrei, vor allem durch die positive Oxydase-reaktion in den Speicheldrüsenkörperchen, die leukocytaire Natur dieser Zellen nachgewiesen und damit den Beweis erbracht, daß dieselben mit den durchgewanderten Lymphocyten nichts zu tun haben. Daß es sich bei der Durchwanderung tatsächlich nur um Lymphocyten, nicht aber um Leukocyten handelt, die vielleicht durch die Fixierung und dadurch entstandene Schrumpfung und dunklere Kernfärbung als solche imponieren könnten, ist leicht durch die Anstellung der Oxydaserreaktion nachzuweisen. An Präparaten, in denen eine reichliche Durchwanderung von Zellen durch das Epithel zu beobachten ist, ergibt diese Reaktion ein vollkommen negatives Resultat.

Wir können demnach die zweite Frage dahin beantworten, daß eine Durchwanderung von Plasmazellen durch das Epithel des lymphatischen Gewebes unter normalen Verhältnissen nicht stattfindet.

III. Die dritte Frage ist durch die kurze Beschreibung, die ich vom Epithel der in Betracht kommenden Stellen gegeben habe, eigentlich bereits in bejahendem Sinne beantwortet. Schon bei der Färbung mit Hämatoxylin, noch besser mit Eisenhämatoxylinfärbung nach Heidenhain und mit der Safraninfärbung nach Fixierung in Flemmingschem Säuregemisch konnten Mitosen im Epithel nachgewiesen werden. Es zeigten sich dabei alle Übergänge vom ruhenden Kern zur vollendeten Teilung, vorzugsweise in den tieferen Schichten des Epithels, wobei eine Zunahme der Mitosen über dem umschriebenen, lymphatischen Gewebe gegenüber den diffusen Infiltraten zu bemerken war. Dieser Zusammenhang scheint mir für eine Beeinflussung des Epithels durch die Funktion des lymphatischen Gewebes (Zelldurchwanderung, Säftestrom) zu sprechen, indem durch diese Umstände ein Reiz zur Vermehrung und entsprechend vermehrter Abstoßung der Zellen gegeben erscheint; doch glaube ich mich damit nicht der Ansicht Görkes zu nähern, der sich dahin äußert, daß es durch die Nähe des adenoiden Gewebes und seine Funktion zu einer Verdickung des Epithels kommt, sondern glaube in der gesteigerten mitotischen Tätigkeit nur eine erhöhte Regeneration des Epithels ohne besondere formative Wirkung zu erblicken.

Unsere dritte Frage läßt sich also dahin beantworten, daß im Epithel des lymphatischen Rachenringes unter normalen Verhältnissen reichlich Mitosen vorkommen.

IV. Anlaß zu dieser Fragestellung gab die Originalarbeit Stöhrs, in der sich außer einer ausführlichen Beschreibung auch zahlreiche Abbildungen von Teilungsformen an den durchwandernden Zellen

finden; andererseits erwähnt derselbe Autor, daß er Mitosen in den Epithelzellen nicht beobachten konnte. Schridde hat zwar über Mitosen im Epithel berichtet, jedoch daraus keine Folgerungen in bezug auf die Angaben Stöhrs gezogen. Ich habe nun gerade diese Frage einer eingehenden Untersuchung unterzogen und kann aus meinen Beobachtungen den Schluß ziehen, daß Teilungen an den durchwandernden Lymphocyten nicht vorkommen, und daß die Mitosen, die Stöhr gesehen hat, doch aller Wahrscheinlichkeit nach Teilungen des Epithels waren. Ich führe zum Beweise dafür an, daß ich an allen sich teilenden Zellen einen breiten Protoplasmasaum nachweisen konnte, ferner bei einer großen Zahl derselben Inter cellularbrücken. Außerdem lagen alle Zellen, die ich in Mitose beobachten konnte, genau dem Epithel eingefügt, wie Bausteine eines Mosaiks, während die durchwandernden Lymphocyten, wie auch Stöhr angibt, sich zwischen den Epithelien durchzwängen und oft ihre Gestalt den intercellulären Saftspalten anpassen. Ich konnte demnach ausschließen, daß die beobachteten Mitosen an durchwandernden Lymphocyten vor sich gingen. Bei der genaueren Untersuchung des Epithels haben sich nun Einzelheiten ergeben, die mich anfänglich glauben ließen, daß es sich nicht um Mitosen in Epithelzellen, sondern um Teilungen von Plasmazellen handle, für deren Wanderungsfähigkeit ja Schridde eingetreten ist. Und zwar war es da die starke Basophilie, die außerordentlich intensive Färbbarkeit dieser Zellen mit Pyronin, die mich dazu verleitete. Wenn es sich teilende Plasmazellen gibt, so bleibt für diese von allen Kriterien nur die starke Basophilie des Protoplasmas zurück, da die typische Kernstruktur bei der Teilung verlorengehen muß und der perinucleäre Hof ebenfalls nicht darstellbar sein dürfte. Es war nun meine Aufgabe nachzuweisen, daß es sich tatsächlich um sich teilende Epithelien handle und daß die Ähnlichkeit mit Plasmazellen nur eine rein äußerliche sein könne. Ich will ausdrücklich den Befund von Inter cellularbrücken nicht als Beweis heranziehen, da der Nachweis derselben nicht an allen diesen Zellen mit derselben Deutlichkeit gelang. Viel mehr beweisend schien mir der Umstand zu sein, daß ich einerseits bei anderen Färbemethoden sichere Teilungsformen des Epithels nachweisen konnte, bei Färbung mit Pyronin jedoch andererseits alle Zellen mit Mitosen das stark pyroninophile Protoplasma aufwiesen. Als sicherster Beweis aber schien mir der Befund von solchen Zellen im Epithel der Haut und Schleimhaut an Stellen, wo an eine Durchwanderung von Plasmazellen nicht gedacht werden konnte, da sich solche weder im Corium noch in der Gegend der Subcutis fanden.

Da dieses Verhalten der sich teilenden Epithelzelle meines Wissens nirgends ausdrücklich hervorgehoben erscheint, will ich auf diese Eigentümlichkeit etwas näher eingehen. Unna hat bei seinen histochemischen

Studien über das Epithel der Haut für die stark basophile Substanz, die dem Granoplasma der Zellen entspricht, den Namen Cytose vorge schlagen und als Characteristicum dieser Substanz die intensive Bläuung mit Rongalitweiß angegeben. Da Unna mit Gefrierschnitten arbeitete, war es für uns nicht ohne weiteres feststehend, daß die im fixierten Präparat sich mit Pyronin intensiv färbende Substanz tatsächlich der sog. Cytose entspricht. Da uns Rongalitweiß nicht zur Verfügung stand, haben wir eine ebenfalls von Unna angegebene Lösung von Methylenblau 0,2, Hyraldit C extra 0,4, 25% Salzsäure 4 Tropfen, Wasser 10 ccm angewandt, und zwar nach derselben Vorschrift, wie sie für Rongalitweißlösung besteht (Schmorl, Untersuchungsmethoden, VIII. Auflage, S. 136).

Bei guter Fixierung ist die pyroninophile Substanz im Plattenepithel auch der Schleimhaut leicht darstellbar und zeigt eine ganz charakteristische Verteilung im Protoplasma der Zellen. Sie findet sich nämlich in dem der Oberfläche abgewandten Zipfel der Zelle, und zwar in Form eines Dreieckes angeordnet, dessen Basis parallel zur Oberfläche verläuft und dessen Spitze, entsprechend der Form des Plattenepithels, gegen die Submucosa zugewendet ist. Da dieselbe im fixierten Präparat sowohl durch Pyroninmethylgrün als auch durch Hyraldit in ihrer, eben geschilderten Anordnung deutlich darstellbar ist, erscheint mir die Identität zwischen pyroninophiler Substanz und Cytose erbracht.

Ehrmann hat Ähnliches besonders beim Condyloma latum beobachtet und sich dieses Verhalten der stark basophile Substanz durch die verschiedene Verteilung des Wassers in der Zelle erklärt, wobei jedoch nicht klar zum Ausdrucke gebracht wird, ob dieselbe auch an der lebenden Zelle zu beobachten ist oder als ein Kunstprodukt angesehen werden muß. Das Naheliegendste wäre, diese typische Verteilung auf eine Senkung der schwereren Teile des Protoplasmas zurückzuführen. Diese Auffassung ist jedoch leicht zu widerlegen. Es findet sich nämlich diese Anordnung, Lagerung im proximalen, nicht tiefsten Teile des Protoplasmas auch an den Epithelien der Einsenkungen, wo dieselben gegenüber der Oberfläche um neunzig Grad gedreht erscheinen.

Wir haben nun versucht, diese Verhältnisse durch einige Versuche aufzuklären, wobei wir immer nebeneinander Pyroninmethylgrün- und Hyralditfärbung anwandten. Zuerst wurden Gefrierschnitte vom Zungengrund in destilliertem Wasser aufgefangen und gefärbt. Die typische Anordnung wurde in diesem Falle nicht beobachtet, sondern das Protoplasma färbte sich gleichmäßig rot, resp. blau. Ebenso verhielten sich Gefrierschnitte vorher in Formalin fixierter Gewebsstücke. Weiters wurde eine Stückfärbung vor dem Gefrieren versucht. Doch

mußte zur Erzielung einer Durchfärbung das Stück längere Zeit in Hyraldit belassen werden, wodurch ein nachträgliches Schneiden, anscheinend infolge von Quellung nicht mehr möglich war. Wir sehen aus diesen Versuchen, daß die eingangs geschilderte Verteilung nur bei in Alkohol fixierten Paraffinschnitten zu beobachten war und sind daher gezwungen, dieselbe als ein Kunstprodukt aufzufassen; aber nicht durch die Schwere dieser Teilchen kommt die Verteilung zustande, sondern es scheinen dabei Fällungsreaktionen des eindringenden Alkohols eine Rolle zu spielen, wodurch auch die Ansammlung der pyroninophilen Substanz nicht in dem tiefsten, sondern in dem der Oberfläche abgekehrten Teil der Zelle durch Eindringen des Alkohols von dorthier erklärt erscheint.

Bei den Epithelzellen im Teilungszustande ist nun diese Anordnung verlassen und die pyroninophilen Granula sind in zwei mit der Basis am Kern anliegenden Dreiecken angeordnet. Es macht außerdem den Eindruck, daß die Cytose in diesen Zellen vermehrt sei, was wir aus der bedeutend intensiveren Färbung entnehmen, ein Umstand, der ja auch zur anfänglichen Verwechslung mit Plasmazellen Anlaß gegeben hat. In dieser Richtung hat Unna bereits ähnliche Beobachtungen bei seinen Untersuchungen am Epithel der Haut gemacht und bei Färbung mit Rongalitweiß gefunden, daß Kerne und umgebendes Protoplasma sich um so intensiver bläuen, je größer die mitotische Tätigkeit der Kerne ist. Es ist ganz klar, daß der Kern, der selbst zwar ein Sauerstoffbildner ist, im Zustande der Teilung, als seiner höchsten Arbeitsleistung, möglichst viel fertigen Sauerstoff benötigt. Erhöht wird dieses Bedürfnis vielleicht noch durch die der mitotischen Teilung vorausgehende Ausstoßung des Nucleolus, der ebenso wie die Cytose für das Protoplasma ein Sauerstoffreservoir für den Kern darstellt. Ich glaube demnach die Anhäufung von Cytose im Protoplasma der sich teilenden Zelle als Hyperfunktion auffassen zu können, wobei ich nach meinen früheren Ausführungen weniger auf die Verteilung als vielmehr auf die quantitativen Verhältnisse der Cytose im Protoplasma Gewicht legen muß.

Wenn wir zum Schlusse noch einmal die Ergebnisse unserer Untersuchung zusammenfassen, so können wir die eingangs gestellten Fragen folgendermaßen beantworten, wobei noch einmal betont werden muß, daß sich die Ergebnisse unserer Untersuchungen, die an Zungenrundpräparaten ausgeführt wurden, zwar für alle Teile des Waldeyerschen Rachenringes anwenden lassen, jedoch nur für normale Verhältnisse:

I. Das Vorkommen von Plasmazellen auch in großer Zahl im lymphatischen Gewebe des Rachenringes ist ein physiologisches.

II. Eine Durchwanderung von Plasmazellen kommt nicht vor.

III. Mitosen im Epithel, besonders im Bereiche der Fossulae tonsillares, sind in großer Zahl nachzuweisen.

IV. An den durchwandernden Lymphocyten finden sich keine Teilungsvorgänge.

Literatur.

Stöhr, Über Mandeln und Talgdrüsen. Virchows Arch. **97**. 1884. — Goerke, Kritisches zur Physiologie der Tonsille. Arch. f. Laryng. **19**. 1907. — Laquer, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **11**. — Levinstein, Über Fossulae tonsillares, Noduli sympathici, Tonsillen. Arch. f. Laryng. **22**. 1909. — Schridde, Über Wanderungsfähigkeit der Plasmazellen. Verhdlg. d. pathol. Gesellsch. X. 1906. — Henke, Neue experimentelle Feststellungen über die physiologische Bedeutung der Tonsille. Arch. f. Laryng. **28**. 1914. — Unna, Tatsachen über die Reduktionsorte und Sauerstofforte des tierischen Gewebes. Berl. klin. Wochenschr. **50**. 1913. — Unna, Zur Chemie der Zelle II u. III. Ebenda.

Über Bindegewebsdegeneration.

Von
Prof. C. Kreibich.

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Mit 3 Textabbildungen.

In seiner Histopathologie der Hauterkrankungen (1894) entwickelt Unna auf Grund geistreicher Färbungen seine Ansichten über die verschiedenen Arten der Bindegewebsdegeneration in der Haut. Nach ihm geht sowohl das Elastin wie das Kollagen bestimmte Degenerationen ein, so daß unter Hinzuzählung der Grundsubstanz folgende Bindegewebsprodukte in der Haut vorkommen können: 1. Elastin, 2. Elacin, d. i. basophiles Elastin, 3. Kollagen, 4. basophiles Kollagen, 5. Kolloid, das nach Unna aus Elastin und Kollagen hervorgehen kann, 6. Kollacin, eine Substanz, die durch Umprägung des Kollagens durch Elacin entsteht und die Formen des Kollagens mit der Tinktion des Elacins vereinigt; 7. Kollastin, d. i. Elastin, das in degeneriertes Kollagen eingeschlossen ist. Zu den Formen, wie sie Unna aufstellt, wäre noch hinzuzufügen: 8. die lipoidde Degeneration des Elastins, Elacins und Kolloids, wie ich sie in diesem Archiv 114 beschrieben habe, die die Gelbfärbung der Wetterhaut verursacht, einhergeht mit einer Umwandlung der elastischen Substanz zu breiten, fibrillär gestreiften Bändern und auch zur zentralen lipoiden Degeneration der Kolloidschollen führt. Es ist aus obigem ersichtlich, daß die Materie kompliziert und schwierig ist.

Die Schwierigkeit gipfelt in der Frage nach der Herkunft des Kolloids, i. e. stammt das Kolloid nur vom Elastin, wie dies Martin B. Schmidt (Virchows Archiv 125) und Reizenstein (Monatsschr. f. Derm. 18) für die senile Haut beschrieben haben, oder geht Kolloid, wie dies Unna behauptet, auch aus Kollagen hervor?

Als Untersuchungsmaterial dienten Carcinome alter Leute, besonders ein Fall von netzartigem Ulcus rodens, bei dem sich reichlich kolloide Degeneration, z. T. mit schleimiger Erweichung, fand, ferner Pseudoxanthoma elasticum, Atrophie nach Erythema perstans faciei usw. Im Verlaufe der Untersuchungen wurden opak weiße harte Knötchen herangezogen, die Sobotka bei sich nach intracutaner Injektion irgendeiner gefäßverengenden Substanz (Adrenalin?) ent-

stehen sah und die er mir in entgegenkommender Weise zur Verfügung stellte; weiters wurden Ovarien älterer Frauen untersucht. Neben histologischen Färbemethoden wurden verwendet die seitliche Beleuchtung im Dunkelfeld und die Untersuchung im polarisierten Licht. Die Beobachtung im Dunkelfeld verwendeten ich und Richard Fischl bei der Untersuchung des Prostatasekretes und fanden, daß die hyalinen ungefärbten Körperchen dabei als schwarze Schatten erscheinen; später benutzte ich das Dunkelfeld für die Schnittuntersuchung und fand, daß kolloide Blöcke in senilen Warzen als dunkle Flecke erscheinen. Mit Rücksicht darauf, daß die Blöcke sich mit Jodgrün zartrötlich, mit Lugol braungelb färbten, glaubte ich damals Amyloid vor mir zu haben. Wie ich heute annehme, reichen obige beide Reaktionen für die Trennung von Kolloid und Amyloid in der Haut nicht aus, die Blöcke in senilen Warzen sind aller Wahrscheinlichkeit nach nicht Amyloid, sondern Kolloid. Daß Kolloid (ebenso wie Amyloid) im Dunkelfeld schwarz erscheint, beruht auf seiner physikalischen Eigenschaft, eine homogene Masse zu sein. Diese Eigenschaft geht auch bei der Alkoholfixation nicht verloren, es tritt im Kolloid keinerlei Faserung mehr auf, Kolloid erscheint deshalb auch im Paraffinschnitt im Dunkelfeld dunkelgrau bis schwarz, schöner und deutlicher, wenn der Paraffinschnitt oder Formalinschnitt in Wasser oder Glycerin statt in Balsam untersucht wird. Das gleiche ist der Fall, wenn man das Dunkelfeld in der Art improvisiert, daß man zwecks seitlicher Beleuchtung die Irisblende so weit seitlich verschiebt, daß das Feld dunkel, der Schnitt selbst leuchtend weiß erscheint, ähnlich wie die Kerne erscheinen dann kolloide Teile dunkel. Der Kontrast wird um so stärker, je stärker die Beleuchtung ist (wie z. B. beim Dunkelfeld mit Bogenlampe). Hier ist dann der Kolloidschatten noch von einem leuchtenden Saum umgeben; eine Ausnahmeerscheinung wird später erwähnt werden.

Von färberischen Methoden gibt über die Herkunft des Kolloids die beste Auskunft die Elastinfärbung, u. zw. zunächst mit saurem Orcein. Neben den Elastinfasern sieht man Tropfen oder Schollen, die in ihrer Totalität dunkelbraun gefärbt sind, allerdings etwas weniger intensiv als die Fasern selbst. Dabei ist aber nach der Färbung ihr Hervorgehen aus dem Elastin vollkommen einwandfrei schon dadurch festzustellen, daß Elastinfasern in den Tropfen oder Schollen endigen. Sie lassen durchfallendes Licht hindurchgehen, erscheinen bei seitlicher Beleuchtung dunkel und geben alle Färbungen des Kolloids, es sind kleinste Kolloidschollen, die aus dem Elastin hervorgehen; man findet sie in scheinbar normaler Haut an insolierten Stellen, nach Erythema perstans, beim Pseudoxanthom usw. Neue Bilder ergab der oben erwähnte Fall von Uleus rodens mit reichlichem Kolloid. Nach saurem

Orcein zeigten zahlreiche Kolloidschollen in der Mitte eine Elastinfaser. Am Querschnitt war die zentrale, dunkelgefärbte Faser von einer homogenen, nur wenig gefärbten Masse umgeben, am Längsschnitt sieht man das schwach gefärbte Kolloid zu beiden Seiten mit der Faser ziehen. Anfangs ist das Kolloidband schmal, um andere Fasern kann es aber auch bereits sehr breit sein. Bei neutralem Orcein färbt sich auch das Kolloidband bräunlich mit, so daß der ganze Block deutlich hervortritt. Gegen den Einwand, daß eine Elastinfaser an das Kolloid nur angelegt sei, spricht der Querschnitt und die Tatsache, daß in großen Blöcken das Elastin vom Kolloid aufgezehrt wird, i. e. daß das Elastin ins Kolloid übergeht. Die Elastinfaser wird immer dünner, undeutlicher in ihrer Färbung, bis zuletzt nur noch ein stärker lichtbrechender Streifen oder Punkt die Stelle verrät, wo sie war. So enthalten gewöhnlich die größten, z. T. konfluierenden Kolloidnester kein Elastin mehr, aber auch kleine Blöcke weisen an manchen Stellen keinen Elastinkern mehr auf. Da aber an anderen Partien sehr große Kolloidschollenden Elastinkern besitzen, so ist man berechtigt, für das gesamte Kolloid obigen Entstehungsvorgang anzunehmen (vgl. Abb. 1). Die lipoiden Degeneration im Zentrum des Kolloids mag an dem Verschwinden des Elastinkerns mitbeteiligt sein. Daß die zarte Elastinfaser zu so großen Kolloidblöcken führen kann, wird erklärlich, wenn man sieht, welche Ausbreitung, Vermehrung oder Aufquellung das Elastin eingeht in dem Moment, wo es zu basophilem Elacin wird. Als solches kann es in breiter Masse die ganze Cutis oft bis zur Haarwurzel erfüllen. Diese Masse ist nicht homogen, es handelt sich also nicht um Kolloid, man erkennt in ihr das Konvolut dicker, gequollener Fasern, die fibrilläre Auflockerung zeigen; kleine Lücken zeigen das extrahierte Lipoid an. Es handelt sich um basophiles Elastin, also Elacin, das Orcein annimmt, sich aber auch mit basischen Farben, besonders Methylenblau, färbt. Es färbt sich weiter intensiv mit Carbofuchsin, Safranin, nimmt wie Kolloid aus van Gieson den gelben Farbenton an, ohne Kolloid zu sein. Die Substanz ist recht verbreitet, findet sich fast bei allen Gesichtskrebsen, aber auch bei Lupus faciei. Sie ist identisch mit dem orceinophilen Bindegewebe, das Hans Rabl beschrieben hat. Sie geht ausschließlich aus dem Elastin und nicht aus dem Kollagen hervor, so daß Unnas Bezeichnung als Elacin als treffende bezeichnet werden muß. In ähnlicher Weise, wie das Kolloid sich bei neutralem Orcein neben der Elastinfaser braun entfärbt, kann man mit anderen Farben Kontrastfärbungen erzielen, wobei nach Orcein die Elastinfaser braun bleibt, das Kolloid herum mit Methylenblau blau, nach alkalischem Rongalitweiß hellblau, nach van Gieson gelb bis rot gefärbt ist. Da sich das eine Mal breite Herde von Elacin finden, die die Cutis erfüllen, das andere Mal breite Kolloidblöcke, in welchen nur noch Reste des Elastins

vorhanden sind, läßt sich aus obigem zusammenfassend sagen: Kolloid entsteht aus Elastin und auf Kosten des Elastins¹⁾).

Viel schwieriger zu beantworten ist die Frage: „Geht Kolloid auch aus Kollagen hervor?“ Färbt man Schnitte im Paraffin auf schwacher van Gieson-Lösung, so färbt sich Kolloid zunächst gelb, später rötlich-gelb und endlich bei sehr protrahierter Färbung rot. So liegen dann die Kolloidblöcke zwischen oder scheinbar in der Fortsetzung der ebenfalls intensiv roten Kollagenbündel. Da nach Überfärbung die fibrilläre Struktur des Kollagens schlecht zu erkennen ist, hat es den Anschein, als ob homogenes Kollagen in homogenes Kolloid übergehen würde.

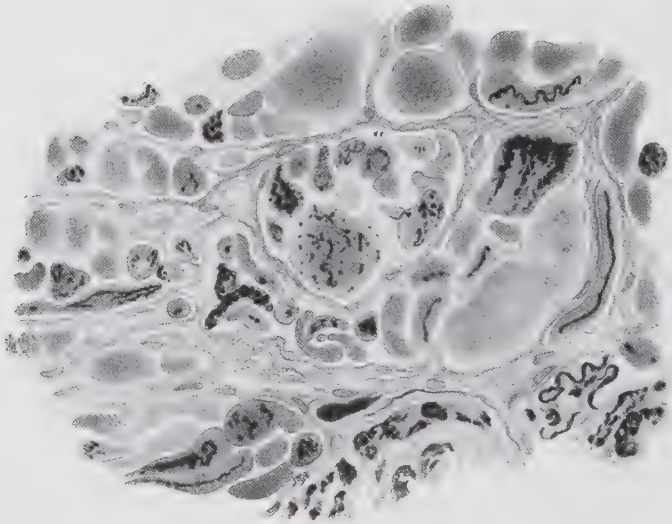


Abb. 1.

Ähnlich ist der Eindruck nach neutralem Orcein ohne Säuredifferenzierung, Kolloidschollen ohne Elastinkern und zerschnittenes Kollagen sind auf den gleichen Farbenton gestimmt. Dazu kommt weiter der Umstand, daß Kollagen das Kolloid umlagert, sich zwischen die konfluierten Blöcke schiebt, im Schnitt auch auf das Kolloid zu lagern kommt und bei van Gieson etwas Säurefuchsin an das Kolloid abgibt. Es ist dies besonders in Herden der Fall, die vom Rand schleimig erweichen. Genauere Färbung läßt zwar meistens die Grenzen zwischen Kollagen und Kolloid erkennen, aber schwierig ist die Entscheidung immerhin. Hier erweist sich bis zu einem gewissen Grade unterstützend die Eigenschaft des Kollagens, in polarisiertem Licht doppelt zu brechen. Von dieser Eigenschaft kann man sich leicht in der

¹⁾ Elastin als Grundsubstanz genommen, ohne Rücksicht darauf, ob es vorher zu basophilem Elacin wird.

Cutis oder noch schöner in der Cornea überzeugen, am besten, wenn man nach Entfernung des Paraffins die Schnitte in Wasser untersucht. Hier sieht man, wie ein Teil der gewellten Faser leuchtet, der andere

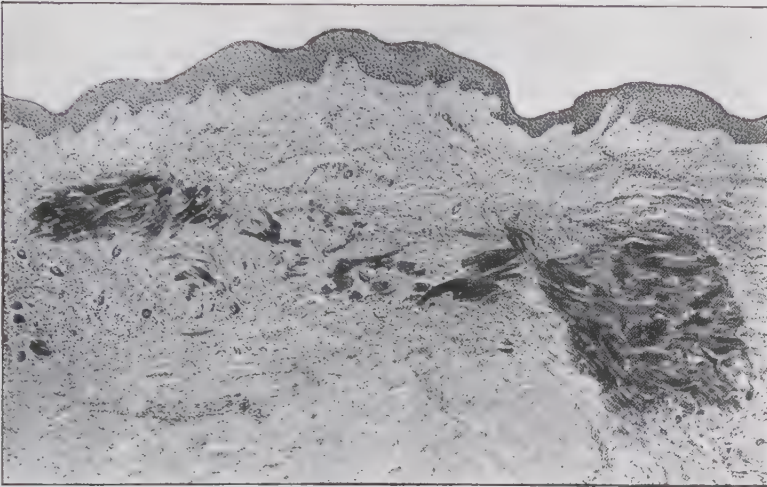


Abb. 2.

dunkel ist, bei Drehung des Analysators ersterer dunkel wird und der letztere aufleuchtet, oder wie nach Einlegen der Glimmerplatte ein Teil der Faser gelb, der andere blau resp. nach Drehung des Analy-

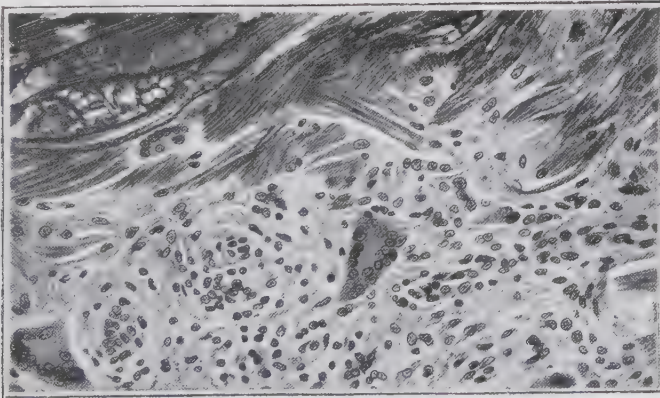


Abb. 3.

sators blau und gelb wird. Bei van Gieson-Präparaten ist die Eigenschaft auch sehr schön an Schnitten im Balsam zu sehen. So richtig brauchbar ist dieses Phänomen eigentlich nur dann, wenn es an die Faser gebunden ist. Schon nach Einlegen des Polarisators zeigen scheinbar homogene

Kollagenstücke fibrilläre Struktur, abgesehen davon, daß sie gerade, abgeschrägt usw. und nicht rund und gewellt begrenzt sind wie Kolloid. Mit dem Analysator zeigen günstig gestellte Kollagenfasern deutlich Doppelbrechung, und man erkennt so, daß der Kolloidblock oft von einer Kollagenfaser begrenzt ist. Einschränkung ist hierzu zu sagen, daß ab und zu auch auf dem Kolloidblock, ja auch auf Epithelherden, feine, anscheinend aus Doppelbrechung stammende, lichte Linien vorkommen. Die Entscheidung, woher dieselben stammen, ist schwierig, es könnte an den Messerschnitt durch das gehärtete Gewebe gedacht werden. Dieses Vorkommen ist der Grund, warum die Doppelbrechung nur diagnostisch verwertbar erscheint, wenn sie durch eine echte Kollagenfaser bedingt ist. Ähnlich wie nach Einlegen des Polarisators sieht man auch bei sehr enger Blende scheinbar homogene Kollagenfaser sich fibrillär auflösen, das gleiche ist der Fall bei guten Färbungen nach van Gieson oder nach Mallory. Dazu kommt weiter: Wir haben oben auseinandergesetzt, daß das Kolloid aus dem Elastin nicht etwa in der Art entsteht, daß die Faser sich verbreitert und dann homogen wird, sondern, daß um die Faser das Kolloid als neue Substanz auftritt. Etwas Ähnliches konnte bei dem hauptsächlichen Untersuchungsobjekt an dem Ulcus rodens mit reichlichem Kolloid am Kollagen nicht beobachtet werden. Um diese Beobachtung zu stützen, mußten noch andere Objekte herangezogen werden, in welchen Kollagen schwere Degeneration eingeht. Dies war der Fall bei den opak weißen Knötchen nach intracutaner Injektion einer gefäßverengenden Flüssigkeit (Adrenalin?). Im Zentrum dieser Knötchen fand sich von Fremdkörperriesenzellen umgeben schwer degeneriertes Kollagen. Das Elastin war unverändert, das Kollagen war ausgesprochen basophil, färbte sich intensiv mit Hämatoxylin, nahm Säurefuchsin schwer an, dabei waren die Bündel im Schnitt nach Art einer zerbrochenen Fensterscheibe zerfallen, durch Zwischenräume getrennt, stark lichtbrechend. Trotzdem waren aber die Konturen dieser Kollagenschollen nirgends abgerundet, sondern gerade, abgeschrägt oder splitterig scharf, dabei war auch hier noch die fibrilläre Struktur zu erkennen, und es war Doppelbrechung vorhanden, wenn auch weniger deutlich wie in dem umgebenden normalen Kollagen (vgl. Abb. 2 u. 3). Diese Kollagenschollen verhielten sich sowohl im Aussehen wie auch in der Färbung vom Kolloid vollkommen verschieden. Hier war kein Sekret um die Faser, sondern die Faser selbst war in ihrer Totalität degeneriert. Bei seitlicher Beleuchtung und im Dunkelfeld leuchten im Hämatoxylinchnitt die Splitter wie blaugefärbtes Glas intensiv aus dem dunkeln Feld heraus. Daß die Degeneration eine schwere war, ergibt die Tatsache, daß die Schollen als Fremdkörper wirkten. Mit Rücksicht darauf, daß auch bei dieser schweren Degeneration noch die fibrilläre Struktur erhalten war,

erscheint es mir überhaupt zweifelhaft, ob eine fertige Kollagenfaser vollkommen homogen werden kann (sklerotisches Bindegewebe?), denn auch der schleimigen Degeneration sieht man eine fibrilläre Auflockerung vorausgehen. Würde man homogenisiertes Kollagen als Hyalin bezeichnen, so wäre sein Hervorgehen aus alten Fasern noch zu beweisen. Das was man sonst Hyalin nennt, ist neugebildete Substanz. Diese kann anscheinend in homogener Form auftreten, so in dem schmalen Band, das sich gegen das Corpus atreticum des Ovariums vorschiebt, oder in der restierenden Glashaut vom Corpus albicans; gute Färbungen zeigen aber auch hier, daß ersteres fibrilläre Struktur nach sich zieht, während Schiefsschnitte durch die Glashaut bereits in einiger Entfernung von ihr fibrillären Aufbau ergeben. So verbleiben nur in hyalin degenerierten Gefäßen Netze hyaliner Substanz, deren Anteile dicker als die gewöhnlichen Fasern sind und homogen erscheinen. Denn auch das Corpus fibrosum des Ovariums besteht aus einem Konvolut feinsten Fasern. Die einfache Färbung nach van Gieson zeigt, daß die Substanz, die wir Hyalin nennen, auch dort, wo sie wirklich homogen zu sein scheint, etwas vom Kolloid ganz Verschiedenes ist. Denn Hyalin nimmt im Gegensatz zu Kolloid aus der Lösung intensiv Säurefuchsin an und zeigt Doppelbrechung. Dadurch erweist sich Hyalin dem Kollagen artverwandt, und wir hätten an obigem Material konstatiert: Kollagen, basophiles Kollagen (einschließlich der oben beschriebenen brüchigen Form) und Hyalin als neugebildete, dem Kollagen artverwandte Substanz, während Elastin in Elacin, eventuell in Kolloid übergeht. Eine gewisse färberische Annäherung der beiden Gewebsarten ist dadurch gegeben, daß beide basophil werden, eine direkte Umprägung der einen Gewebsart durch die andere (Kollacin und Kollastin) haben wir in obigem Material nicht gefunden. Da wir Myxödem nicht untersucht haben, muß die prinzipielle Frage, ob eine Gewebsumprägung durch färberische Methoden allein entschieden werden kann, unbeantwortet bleiben.

Über Naevuscarcinom.

Von

Prof. Dr. C. Kreibich.

(Aus der Deutschen Dermatologischen Klinik in Prag.)

Mit 1 Textabbildung.

Ein etwa 50jähriger, kräftiger Mann weist in der rechten Achselhöhle einen ca. nußgroßen Lymphdrüsentumor auf. 6 cm über der rechten Mamilla findet sich ein kindhandtellergrößer, flacher, pigmentierter Naevus. „Das Muttermal war immer dunkel; vielleicht, daß es in der letzten Zeit etwas dunkler geworden ist.“ Erst die Geschwulst in der Achselhöhle veranlaßte den Pat., den Arzt aufzusuchen. Tatsächlich zeigt der Naevus keine, in dem gewöhnlichen Sinne als geschwulstartig zu bezeichnende Veränderung; man greift nirgends ein Tiefenwachstum, sieht nirgends eine knötchenartige Veränderung. Der Tumor ist mit der Haut verschieblich, fältelt sich bei seitlicher Kompression und zeigt die tieferen Hautfurchen erhalten, also fast normales Relief. Erst die genauere Untersuchung ergibt einige Veränderungen, die mit einem einfach pigmentierten Naevus nicht vollkommen übereinstimmen. Hierher wäre die intensiv dunkelsepiabraune Farbe und die Tatsache zu rechnen, daß dieselbe im Bereich des Naevus gleichsam in verschiedener Intensität aufgetreten war. Nun findet man zwar pigmentierte Naevi von gleich dunkler Farbe, bei welchen ebenfalls die Farbe nicht gleichmäßig verteilt ist. Während aber hier häufiger die Farbe gegen die Mitte zu dunkler wird, war dieser Naevus besonders am Rande schwarzbraun und gegen die Mitte zu breitete sich zwischen die dunkleren Stellen ein blasserer Netzwerk einer anscheinend atrophischen Haut aus. Durch den Kontrast der Farbe traten die dunkleren Partien noch schärfer hervor und eine sehr genaue Untersuchung ergab jetzt auch, daß in diesen Stellen die feineren Furchen verlorengegangen waren, wodurch eine Verbreiterung des Reliefs eintrat, die vielleicht auch mit einer gewissen Erhöhung der schwarzbraunen Felder einherging. Die Oberfläche etwas glänzend, sonst nirgends schuppig, erodiert, nässend oder sonst irgendwie auffallend verändert.

Diagnose: Melanotisches Naevuscarcinom. Die Operation ergab einen melanotischen Lymphdrüsentumor in der Achselhöhle. Der Naevus selbst wurde in seiner ganzen Ausdehnung histologisch untersucht.

Makroskopisch zeigte die Haut am Durchschnitt nach außen eine dünne, dunkle Linie; sie ist am Rande etwas breiter, wird gegen die Mitte zu dünner, verschwindet, um wieder aufzutauchen und sich wieder zu verbreitern. Nirgends geht von der Linie ein dunkler Fortsatz in die Tiefe. Dabei nimmt der dunkle Streifen nur einen geringen Bruchteil des Querschnittes ein. Die Cutis propria überragt ihn mehrfach an Breite, noch mehr die Subcutis. Das Bild ist das gleiche auf allen Schnitten, gleichgültig, wie sie durch den Naevus geführt sind. Das gleiche zeigt das Demonstrationsmikroskop, und hier sieht man auch schon, daß

der eigentlich krankhafte Prozeß sich in der Epidermis abspielt, daß der pigmentierte Streifen noch dünner wäre, wenn man die Cutisveränderungen davon abzieht. Aber selbst mit der intensiveren Cutisreaktion zusammen greift die Veränderung an Breite fast nirgends über die Subpapillargegend in die Cutis propria hinaus. Dabei ist zu erwähnen, daß sich die Epidermisveränderung nicht etwa auf eine oder die andere Stelle des Naevus beschränkt, sondern der Naevus ist im ganzen entartet und die Veränderungen sind die gleichen, ob man von der normalen Haut ausgehend gegen die Naevusmitte von rechts, links, oben oder unten zu geht.

Verfolgt man einen solchen Schnitt, so laufen folgende Veränderungen ab. In scharfer Grenze gegen die normale Haut treten zwischen den Basalzellen Zellen auf, die ich bei früherer Gelegenheit als Melanoblasten beschrieben habe. (Dieses Archiv 118, 836 u. ff.) Die Basalzelle verliert ihre Faserung, löst sich durch Retraktion von der Umgebung ab; es treten Hohlräume um sie auf; sie zeigt Acantholyse. Hat die Zelle Platz, so nimmt sie runde Form an und wird bedeutend größer als die umgebenden Zellen. Sie kann aber auch die lange dendritisch verzweigte Form annehmen. Im Protoplasma tritt doppelbrechendes, krystallinisches Lipoid und melanotisches Pigment auf. Mehr nach innen wird die Zahl dieser Zellen rasch größer. Manchmal setzt die Veränderung in einem Retezapfen ein. Indem dessen Zellen obige Veränderung erleiden, wird er etwas verlängert und verbreitert; er bekommt einen Aufsatz, der durch Retraktion (Härtung) scheinbar separiert ist, tatsächlich aber mit ihm zusammenhängt. Gegen die Mitte zu zeigen nun alle Retezapfen diese Veränderung, manche fließen scheinbar zu einem breiten Zapfen zusammen oder die Zapfen wachsen seitlich zusammen. Dabei ist durch die neue Zellbeschaffenheit die Cutisepidermisgrenze etwas aufgefranst, zerklüftet und in Unordnung gekommen, wobei aber noch immer die Wellenlinie erhalten ist. Ein-



zelne abgerundete Melanoblasten sind in die höheren Lagen des Epithels hinaufgedrungen und liegen hier zwischen Retezellen, die ihre normale Form beibehalten haben, obwohl die Basalzellen in Melanoblasten umgewandelt sind. Die Melanoblasten enthalten Lipoid und gelblichbraunes Pigment; auch die übrigen Retezellen sind stark pigmentiert und Pigment geht in die parakeratotische Hornschicht über. Diese Veränderung erstreckt sich manchmal auf eine Breite von 10 Retezapfen, öfter auf 30 und mehr.

Dann folgt gegen die Mitte zu eine Zone, wo anscheinend sich einige Melanoblasten aus dem Epithelverband losgelöst haben, abgetropft sind und im Cutisinfiltrat liegen. Noch weiter gegen die Mitte zu hört die Epithelveränderung auf, es zieht ein Epithel über die Cutis, das verdünnt ist, dessen Basalzellen wieder normal sind, das atrophisch erscheint. In dieser Partie ist ab und zu ein umschriebenes Cutisinfiltrat anzutreffen, das in der Mitte einen oder mehrere abgetropfte Melanoblasten enthält, worauf wieder atrophisches Epithel einsetzt, bis am entgegengesetzten Rande des Naevus wieder in gleicher Weise die oben beschriebene melanotische Degeneration des Epithels einsetzt.

Parallel mit den Epithelveränderungen gehen in der Cutis typische Veränderungen. Dort, wo die Epitheldegeneration beginnt, findet sich ein dichtes Rundzelleninfiltrat, dem sich gegen die Mitte zu immer mehr Chromatophoren beimengen. Letztere sind sehr gut von den Melanoblasten zu unterscheiden. Ihr Protoplasma ist von einem dunklen, grobkörnigen, glänzenden Pigment erfüllt, das viel größere Affinität zu Methylenblau und Silbernitrat zeigt, dessen Farbe schon an und für sich dunkler ist. Rundzellen und Chromatophoren bilden einen Wall gegen das Epithel, der um so dichter ist, je mehr wir uns der Mitte nähern. Er ist am dichtesten dort, wo die Epithelveränderung in das atrophische Epithel übergeht, und besteht hier fast ausschließlich aus dunklen Chromatophoren, die auch noch vorhanden sind, wo im Epithel die melanotische Veränderung bereits erloschen ist. Aber auch dort, wo Melanoblasten abgetropft sind, kann man die Chromatophoren von ihnen ganz deutlich unterscheiden. An den losgelösten Melanoblasten sind nekrobiotische Erscheinungen zu sehen, so Vakuolenbildung, Schrumpfung des Kernes. Noch weiter gegen die Mitte zu nimmt auch die Zahl der Chromatophoren ab, bis sie ganz verschwinden und junge Bindegewebszellen, querverlaufende neue Capillaren zeigen, daß sich unter dem dünnen Epithel eine atrophische Narbe ausgebildet hat. Als weiterer Ausdruck der narbigen Beschaffenheit findet sich kolloide Degeneration des Bindegewebes und Elastinverarmung. Diesen Stellen entspricht klinisch das blässere Netzwerk. Hier hatte die carcinomatöse Degeneration früher eingesetzt, ist durch das Cutisinfiltrat aufgehalten worden, bis die Trophik derart verändert war, daß sich die Epithelveränderung rückbildete und die Mitte sich in Narbe umwandelte. Selbst abgetropfte Epithelzellen werden vom Infiltrat aufgefangen, und wie die Zellveränderung zu beweisen scheint, vernichtet. An einer Stelle sahen wir sogar größere Zellhaufen unter dem wieder geschlossenen Oberflächenepithel liegen. Auch diese zeigten Degenerationserscheinungen.

Dieser Vorgang ist uns vom Ulcus rodens her bekannt, das mit atrophischer Narbe ausheilen kann und bei welchem in der Narbe noch milienartige Carcinomreste zurückbleiben. Daß dies auch bei der malignen Umwandlung zum Melanoblasten der Fall sein kann, ist jedenfalls auffallend. Den Chromatophoren scheint hierbei eine wichtige Rolle zuzukommen. Wir wissen heute, daß das Pigment der Chromatophoren nicht aus den Epithelien übernommen ist, daß es in den Chromatophoren selbst entsteht und von anderer Art ist

als das Epithelpigment. Wir können deshalb der Tatsache, daß bei einer Epithelpigmentation zugleich Chromatophoren auftreten, auch heute nicht mehr die Deutung einer Pigmentschleuse geben, sondern müssen eher, falls wir obigen Befund richtig deuten, den Chromatophoren eine Abwehrleistung zuschreiben, eine Vorstellung, die allerdings noch durch weitere Untersuchungen gestützt werden müßte.

Nicht mehr ausreichend erweist sich die Abwehr, wenn die melanotische Zelle in die Lymphbahn gelangt. Wir haben mehrere Stellen gefunden, die als infizierte Lymphgefäße zu diagnostizieren waren, in und um welche ein dichtes kleinzelliges Infiltrat und auch Chromatophoren angesammelt waren, in welchen auch Zellen vorhanden waren, die als geschädigte Tumorzellen anzusprechen waren. Wir fanden aber auch eine Stelle in der Cutis propria, wo ein von Endothelien ausgekleideter Raum von einem größeren Herde gut erhaltener Tumorzellen ausgefüllt war. Beweis für den Durchbruch: Der Drüsentumor in der Achselhöhle. Es ist charakteristisch für das melanotische Carcinom daß es weniger durch örtliches Tiefenwachstum als durch frühzeitige Infektion der Lymph- und Blutbahn gefährlich wird.

Interessant ist die oben erwähnte Tatsache, daß überall dort, wo eine melanotische Carcinomzelle hingelangt, sich ein dichtes Zellinfiltrat ausbildet. Dies spricht für eine hohe Giftigkeit der Zelle, die aber nur dem Melanoblasten des Carcinoms und nicht jedem jungen Melanoblasten überhaupt zukommt.

Unser verehrter Altmeister und Jubilar Unna hat uns beim Naevus gezeigt, daß Epithelien in die Cutis abtropfen können und hier zur Naevuszelle werden. Diese Ansicht, früher oft bekämpft, ist heute Gemeingut der Dermatologen. Zu den Bildern, in denen man den Vorgang am gehärteten Präparat verfolgen kann, sind Beweise am Gefrierschnitt hinzugekommen; so der Lipoidgehalt der Naevuszelle und die Dopareaktion in derselben. Man weiß heute, daß das Abtropfen des Epithels zum Naevus nicht bloß in der frühesten Jugend erfolgt, sondern auch beim Erwachsenen zu konstatieren ist, und die Bilder, die dadurch entstehen, sind bei schwächster Vergrößerung obigem Carcinom sehr ähnlich. Davon konnten wir uns an einem dunklen, flachen Naevus, der von der Brusthaut eines 25jährigen Mannes excidiert wurde, überzeugen. Auch hier traten in scharfer Grenze zwischen den Basalzellen acantholytische Melanoblasten auf, die sich zu Gruppen vereinigten, einem Retezapfen aufgesetzt und durch einen Zwischenraum von den restierenden normalen Zellen getrennt waren. Die Zellen enthielten reichlich Pigment und krystallinisches Lipoid. In der Cutis eine reiche Zellansammlung, die aber nicht aus Rundzellen und Chromatophoren, sondern aus kleinen abgetropften pigmentierten Naevuszellen bestand, also kein Abwehrinfiltrat darstellte.

Feinere Untersuchungen ergeben ja auch Differenzen zwischen abgespalteten Epithelzellen beim Naevus und Carcinom, aber der eigentliche Unterschied liegt doch in der verschiedenen Biologie der Zelle. Pigmentierte Naevi, die noch fortgesetzt im Abtropfen sind, gibt es bei Erwachsenen offenbar viel mehr, als man annimmt, ohne daß daraus ein melanotisches Carcinom entsteht, und es lohnt sich, der Frage nachzugehen, welche Naevi es sind, die zu Carcinom werden.

Ich habe in früheren Untersuchungen mehrere Fälle von Melanocarcinom beschrieben. Dort, wo der Ausgang untersucht werden konnte, erwies er sich als einfach pigmentierter, nicht zelliger Naevus. Wir haben neben oben beschriebenem, in der letzten Zeit einen weiteren Fall von universell metastatisiertem Melanocarcinom beobachtet. Dasselbe war von einem Muttermal des Rückens ausgegangen. An seiner Stelle eine Exciisionsnarbe, mit zwei blassen Knötchen, die auf dem Wege der Metastase in diese gelangt waren. Wir hatten nicht Gelegenheit, den primären Tumor zu untersuchen, excidierten aber einen flachen Pigmentnaevus, der über der Narbe lag. Es war ein einfach pigmentierter, nicht zelliger Naevus. Die Trophik unter der Pigmentation war insofern von der Norm abweichend, als sich in der Cutis reichlich Chromatophoren und ein Zellinfiltrat fand, das man gemeinhin als reaktiv entzündliches auffaßt. Reichliche Epithelschlackenbildung in der Cutis, also aus den Epithelzellen ausgetretene Nucleolarsubstanz. Keine Metaplasie zu Melanoblasten, kein Abtropfen des Epithels. Es ist also nur Vermutung, daß in diesem Falle der Naevus, von welchem das Carcinom ausgegangen war, ebenfalls ein einfach pigmentierter war. Ein weiterer flacher Naevus der Rückenhaut von demselben Patienten erwies sich als zelliger pigmentierter Naevus. Anscheinend war nach dem Verhältnis des Bindegewebes zu den Naevuszellen die Implantation der Epithelien bereits vor langer Zeit erfolgt und es ergab sich aus diesem Naevus weiter die Tatsache, daß wir klinisch nicht immer imstande sind zu entscheiden, ob ein einfach pigmentierter oder zellig pigmentierter Naevus vorliegt, denn die beiden Naevi glichen einander klinisch fast vollkommen.

In der Literatur finden sich Angaben, daß sich Carcinome auch aus bereits abgetropften Naevuszellen entwickeln können. Allerdings stammen dieselben aus einer Zeit, wo man sich mehr mit der Frage beschäftigt hat, ob die hervorgehenden Tumoren Carcinome oder Sarkome sind. Unna, der als erster die epitheliale Natur der Naevuszelle erkannt hat, war folgerichtig auch der erste, der für die Carcinomnatur eintrat. Da man es der Carcinomzelle nicht ansehen kann, ob sie aus der Epithelzelle oder Naevuszelle stammt, so kann für die Frage nur der primäre Tumor entscheidend sein und tatsächlich findet man dort, wo der primäre Tumor untersucht wurde, die Angabe, daß das

Melanocarcinom aus dem Oberflächenepithel stammt. So sah Wälsch von seinen drei Fällen zweimal das Carcinom vom Oberflächenepithel ausgehen. Ob die Naevuszelle selbst zu Carcinom führt, müßten erst daraufhin gerichtete Untersuchungen ergeben. Man sieht in zelligen Naevi nicht selten mehrkernige Naevusriesenzellen, die durch Amitose entstanden sind. Dies deutet eine gewisse Debität der bereits abgetropften Naevuszelle an und läßt vermuten, daß sie für die Carcinombildung weniger geeignet ist als die frisch entartete Epithelzelle. Ist diese Voraussetzung richtig, dann hätten wir zwei Formen des Epithelabtropfens zu unterscheiden, eine benigne beim Naevus und eine maligne beim Melanocarcinom.

Die Frage ist auch klinisch wichtig. Es gibt entschieden mehr zellige Naevi als einfach pigmentierte. Man braucht nur an die pigmentierten und nicht pigmentierten Linsenmäler des Gesichtes zu denken; dieselben, vorwiegend zellige Naevi, sind gewiß bei dieser Lokalisation auch vielfach Traumen ausgesetzt, und doch ist das Melanocarcinom, speziell im Gesicht, eine glücklicherweise seltene Erkrankung.

Noch eine Tatsache scheint mir dafür zu sprechen, daß es besonders die einfache Naevuspigmentation und nicht der bereits zellige Naevus ist, welche zum Carcinom führen kann. Es ist dies die Pageterkrankung. Es läßt sich am Formalinschnitt zeigen, daß das Wesen des Pagetcarcinoms ebenfalls in einer Metaplasie der Basalzellen zu Melanoblasten besteht: hier ist allerdings die Metaplasie so weit gehend, daß die Zelle kein Melanin mehr, manchmal auch kein Lipoid mehr produziert, woraus mir seinerzeit ein Referent einen Vorwurf gemacht hat. Trotzdem sind die übrigen Eigenschaften des Melanoblasten gewahrt, auch hier tritt Acantholyse ein, die Zelle rundet sich, zieht sich von den übrigen Zellen zurück, wandert allein oder zu Gruppen im Epithel empor und kann in der Hornschicht angetroffen werden. In der Regel sind die tiefsten Epithelreihen betroffen, so daß sich über ihnen bei der Alkoholhärtung gern ein Zwischenraum bildet. Dies hindert nicht, daß man daneben zwischen den Pagetzellen auch normale Retezellen und Keratohyalin antrifft und daß an der Oberfläche eine hyperkeratotische oder parakeratotische Hornschicht zu treffen ist, die eventuell mit einer Kruste abwechseln kann. Dementsprechend erscheint das Pagetcarcinom klinisch manchmal erodiert, manchmal trocken schuppig. Die metaplasiierte Zellform, die in den einzelnen Fällen etwas voneinander abweichen kann, macht die Erkrankung histologisch leicht erkennbar. Es entspricht vollkommen der Melanoblastennatur der Zelle, daß Audry auch ein pigmentiertes Pagetcarcinom der Mamma beobachtete und daß Hartzell aus einem pigmentierten Naevus des Vorderarmes ein Naevuscarcinom in Form der Pageterkrankung entstehen sah.

Wenn nun auch das Pagetcarcinom an jeder Körperstelle auftreten kann, so ist seine vorwiegendste Lokalisation doch die Mamilla. Setzt man die Areola um die Mamilla einem einfach pigmentierten Naevus gleich, so wird die häufige Lokalisation des Pagetcarcinoms an der Brust verständlich. So wie unter obigem Melanocarcinom findet sich auch unter dem Pagetcarcinom ein wallartiges Infiltrat, das reichlich Plasmazellen und neue Capillaren enthält. Dasselbe verhindert viel länger das Tiefenwachstum und die Infektion der Lymphdrüsen, wobei dahingestellt bleibt, ob nicht das Tiefenwachstum auch auf dem Wege der Lymphbahn erfolgt. Schließlich tritt aber auch hier Lymphdrüseninfektion ein, weshalb wohl in allen Fällen der Erkrankung chirurgische Behandlung zu empfehlen ist.

So wie obiger Naevus auch dann schon als Carcinom aufzufassen war, wo es noch nicht zur Lymphdrüsenerkrankung gekommen war, so ist auch die Pageterkrankung schon im Beginne als Carcinom zu deuten. Es wäre naheliegend, in diesem Stadium bei beiden Erkrankungen von einem carcinomatösen Katarrh der Haut zu sprechen, wobei natürlich keinen Augenblick vergessen werden darf, daß es sich um in ihrem Wesen höchst maligne Carcinome handelt.

(Aus der dermatologischen Abteilung [Vorstand: Prof. Dr. Otto Kren] und der
Prosektur [Vorstand: Prof. Dr. Rud. Maresch] des Kaiser-Jubiläums-Spitals
der Gemeinde Wien.)

Ein Beitrag zur Lymphogranulomatosis cutis.

Von
Professor Dr. Otto Kren,
Primararzt.

Mit 4 Textabbildungen.

Seitdem R. Paltauf und C. Sternberg das Krankheitsbild des Lymphogranuloms genauer umschrieben und damit die Aufmerksamkeit der Kliniker und Anatomen auf die Lymphogranulomatose gelenkt haben, hat sich die Literatur über diesen Gegenstand derartig vermehrt, daß Fabian in seinem im Jahre 1913 erstatteten Referat sich auf mehr als 300 publizierte Fälle stützen konnte. Mit zunehmender Erkenntnis stieg auch die Zahl der Beobachtungen, und zur Zeit kann man die Lymphogranulomatose nicht als eine seltene Erkrankung bezeichnen. Trotzdem bietet aber die strikte Diagnosenstellung noch immer nicht gar zu selten sehr beträchtliche Schwierigkeiten. Dies hat vor allem darin seinen Grund, daß die klinischen Merkmale dieser Krankheit nicht immer mit gleicher Konstanz und gleicher Deutlichkeit in Erscheinung treten. Im allgemeinen werden Schwellungen verschiedener oder aller tastbaren Lymphdrüsengruppen, die mit Milzvergrößerung, intermittierendem Fieber und aleukämischem Blutbefund einhergehen, den Verdacht auf das Bestehen eines sog. malignen Granuloms besonders dann erwecken, wenn eine chronische Lymphdrüsentuberkulose nicht in Frage kommt. Nun gibt es aber zweifellos Fälle von Lymphogranulomatose mit fehlenden Drüsenschwellungen, ohne Milzveränderung, und Fälle, die immer mit normalen Temperaturen einhergehen. Und was das Blutbild betrifft, so ist auch dieses in seinen relativ geringen Abweichungen von der Norm sehr inkonstant.

So ist es verständlich, daß eine Reihe von Autoren bei dieser Diagnosenstellung nachdrücklichst auf die Wichtigkeit der bioptischen Untersuchung hingewiesen hat, die allein in geeigneten Fällen oftmals die Diagnose überhaupt ermöglicht oder die klinische Vermutung zu härten vermag.

Wie oft der Prozeß klinisch nicht erkannt wird, geht auch aus einer Publikation Oskar Mayers hervor, welcher Autor im ganzen 9 Fälle beschrieb, von denen nur in einem Falle die klinische Diagnose gestellt worden war, und zwar auch nur auf Grund einer vorgenommenen Probe-excision.

Es geht aber auch aus dieser Arbeit sowie aus Publikationen anderer Autoren hervor, daß es Fälle gibt, in denen selbst die anatomische Diagnose am Obduktionstisch nicht glatt gestellt werden kann und erst nach einer gründlicheren mikroskopischen Untersuchung möglich ist. Es sind dies besonders jene Formen von Lymphogranulomatosis, in denen das anatomische Bild an Geschwülste erinnert und namentlich an Lymphosarkom denken läßt. Solche Fälle kommen nicht gar zu selten zur Beobachtung, und Beispiele hierfür finden sich ebenfalls in der erwähnten Arbeit O. Mayers. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß so mancher Fall von Lymphogranulom, der bei der Obduktion makroskopisch als zweifelloses Sarkom imponierte, und bei dem aus diesem Grunde eine histologische Untersuchung nicht angeschlossen wurde, unerkannt geblieben ist. Kann doch die Sarkom-ähnlichkeit (Befund diffuser Infiltrationen und schrankenlosen Wachstums, sowie oft vielfacher Einbrüche in Venen) eine so hervorstechende sein, daß sie wiederholt zu der — jetzt wohl zumeist verlassenen — Ansicht geführt hat, eine Granulomatose könne sich in ein Sarkom umwandeln.

Mit Rücksicht auf diese hier nur kurz angedeuteten Verhältnisse — von anderen wichtigen, der Lösung noch harrenden Fragen abgesehen — scheint es uns angezeigt, im folgenden über einen Fall zu berichten, der der klinischen und anatomischen Diagnosestellung mancherlei Schwierigkeiten bereitete, und damit einiges zur Sammlung neuen, bei der Wichtigkeit des Prozesses noch immer erwünschten Tatsachen-materials beiträgt.

Der Fall betrifft einen 40jährigen Feuerwehrmann, der am 18. VIII. 1913 in die dermatologische Abteilung des Kaiser-Jubiläums-Spitals aufgenommen und dort bis zum Exitus letalis am 11. X. 1913 beobachtet werden konnte.

Die Erkrankung hatte im Frühjahr 1909 mit einer Affektion der rechten Ferse begonnen, über deren Beschaffenheit anamnestisch keine Aufschlüsse erhoben werden konnten und die der Kranke auf einen Schuhdruck bezog. Bis zum Herbst des folgenden Jahres wurde Pat. wiederholt von verschiedenen Ärzten behandelt, und zwar vorwiegend antiluetisch. Im November 1910 fand er Aufnahme an der chirurgischen Abteilung des Rudolf-Spitals (Prof. Förderl). Hier wurde (am 9. XI.) zunächst vom Rande eines in der Fersenengegend befindlichen ulcerösen Substanzverlustes ein kleines Gewebsstückchen excidiert und der Prosektur des Spitals mit der Frage, ob ein Sarkom vorliege, zur histologischen Untersuchung übersandt. Auf Grund derselben konnte nur der Verdacht ausgesprochen werden (Maresch), daß der Affektion ein Neoplasma zugrunde liegt, da oberflächlich zwar nur dem Geschwür entsprechend ein entzündliches Granulationsgewebe vorhanden war, in der Tiefe jedoch — am Rande der Schnitte — an einer kleinen Stelle eine Gruppe mehrkerniger, großer Zellen sich vorfand. Als nach einer später

durchgeführten neuerlichen Excision im wesentlichen derselbe Befund erhoben wurde, schien — namentlich im Zusammenhalt mit dem auch klinisch bestehenden Verdacht — die Annahme eines großzelligen Sarkoms gerechtfertigt und es wurde am 15. XI. die Amputation oberhalb der Mitte des rechten Unterschenkels und eine Ausräumung der etwas vergrößerten inguinalen Drüsen vorgenommen. Die genauere Untersuchung des amputierten Fußes und der exstirpierten Drüsen bestätigte aber die Diagnose durchaus nicht. An der Stelle der beiden Probeexcisionen war auch mikroskopisch kein Tumorgewebe nachweisbar, sondern nur Zeichen einer chronischen Entzündung. Auch zeigten die inguinalen Drüsen mikroskopisch nur das Bild einer chronisch entzündlichen Hyperplasie, ließen aber an keiner Stelle Geschwulstgewebe erkennen.

So blieb der Fall unaufgeklärt, denn man konnte kaum annehmen, daß ein Tumordurch die beiden Probeexcisionen vollständig hätte entfernt werden können.

Nach seiner Entlassung stieß der Kranke im Oktober 1912 mit dem linken Knie an einen Pfosten, worauf sich an der Stelle der Kontusion eine Schwellung entwickelte, die allmählich exulcerierte. Trotz mannigfachster Behandlung in den verschiedenen Spitälern Wiens vergrößerte sich das Geschwür über die ganze Kniegegend. Auch Salvarsan, Quecksilber und Jod brachten keinerlei Besserung, Lähmungserscheinungen, die sich angeblich nach Salvarsaninjektionen eingestellt haben sollen, bildeten sich in 3 bis 4 Wochen zurück.

Im April 1913 wurde Pat. auf der chirurgischen Abteilung im Sophienspital aufgenommen. Aus der von Herrn Prof. Ewald in dankenswerter Weise uns überlassenen Krankengeschichte sei hier folgendes hervorgehoben:

Über der linken Kniescheibe befand sich ein Geschwür (Abb. 1) mit deutlich serpiginösem Charakter, aufgeworfenen Rändern und jauchig belegtem Grunde. Es saß nur in der Haut und im Unterhautzellgewebe und ließ sich gut über den tieferen Schichten verschieben. Von ihm aus erstreckte sich eine Kette von haselnuß- bis walnußgroßen Knoten an der Innenseite des Oberschenkels bis etwa zur Mitte desselben. Die Haut über denselben war violett verfärbt und verkrustet. Ähnliche, anscheinend dem Verlauf der Lymphwege entsprechend lokalisierte Knoten



Abb. 1.

fanden sich auch an der Innenseite des rechten Oberschenkels. Von einem links in der Gesäßhaut befindlichen flachen, violett verfärbten Knoten gab der Kranke an, daß früher an dieser Stelle ein Geschwür gesessen haben soll. Die Lymphknoten in den Achselhöhlen und den Ellenbeugen waren nicht vergrößert, dagegen ließ sich in den Leistenbeugen je ein Konvolut bis bohnergroßer, mäßig harter, gegeneinander etwas verschieblicher Lymphdrüsen nachweisen.

Auch diesmal wurde ein dem Geschwür über der Kniescheibe entnommenes Gewebstückchen histologisch untersucht (Prof. Schlagenhauser). Es wurde ein „recht eigentümliches“ Granulationsgewebe festgestellt, aus welchem — auch mit Rücksicht auf vorhandene Nekrosen — nur mit einiger Wahrscheinlichkeit der Schluß auf einen bestehenden gummösen Prozeß gezogen wurde.

Die nun Ende April 1913 neuerdings einsetzende Salvarsanbehandlung schien anfänglich insofern einen Erfolg zu haben, als sich das Geschwür daraufhin reinigte und die den Lymphgefäßen entsprechenden Knoten sich verkleinerten. Doch bildete sich nach etwa vier Wochen an dem flach gewordenen und gut granulierenden Geschwür ein neues Randinfiltrat aus und bald darauf ein neuer Knoten in der linken Leistenbeuge. (Der Kranke hatte in 5 Wochen 3 Salvarsaninjektionen und 5 intraglutäale Asurolinjektionen erhalten, lokal wurde Lapissalbe appliziert.)

Anfang Juli 1913 war das große Geschwür zum größten Teil bereits überhäutet; da entwickelte sich ein neues Infiltrat über dem rechten Knie und führte rasch zu geschwürigem Zerfall. Und Mitte August vermerkt die Krankengeschichte das Auftreten eines weiteren Infiltrates in der rechten Scrotalhälfte.

Während der ganzen Zeit bestand weder Schmerz noch Fieber.

Als bald nach seiner Entlassung aus dem Sophienspital der Kranke Mitte August 1913 in der dermatologischen Abteilung des Kaiser-Jubiläums-Spitals Aufnahme fand, zeigte er nur mehr braun pigmentierte Narben über den Knien und an der Innenseite der Oberschenkel, dagegen bestand noch das Geschwür in der rechten Scrotalhälfte. Letzteres stellte sich als eine ca. 20-hellerstückgroße, das Hautniveau nur wenig überragende Infiltrationsplatte dar, die ein scharfrandiges, ganz flaches, uncharakteristisches Geschwür aufwies. Das Infiltrat war scharf begrenzt und zeigte keine randständigen Knötchen. Auch fanden sich über beiden Ellenbogen erbsen- bis kirschengroße cutan liegende Knoten von gelbbrauner bis braunvioletter Farbe, mäßig derber Konsistenz und leichter Druckschmerzhaftigkeit. Die Haut über ihnen war teils normal, teils nur gering erodiert, nicht ulceriert. Ein flaches, scharf abgegrenztes, braunviolette, weiches Infiltrat hatte seinen Sitz oberhalb des linken Ellenbogens, an der Streckseite. Es war von ektaktischen Gefäßen durchzogen und ließ beim Verdrängen der Hyperämie einen bräunlichen Farbenton erkennen. Auch an der Beugeseite des linken Vorderarmes saß ein erbsengroßer, subcutan-cutan-liegender derber Knoten.

Endlich fanden sich noch 2 Knotenbildungen im Nacken nahe der Haargrenze. Der kleinere Knoten, ca. erbsengroß, war derb, scharf abgegrenzt, oberflächlich liegend, einem Epitheliom nicht unähnlich und zeigte in seiner Mitte eine kleine Kruste. Der zweite, lateral von diesem gelegene, war fast kirschengroß, braunrot, an der Kuppe etwas abgeflacht, weich, seine Oberfläche nicht sekundär verändert.

In der Folge bildeten sich zwar einige der erwähnten Efflorescenzen spontan zurück und verschwanden zum Teil vollständig, doch kam es auch zur Bildung neuer Infiltrate, so besonders eines fast walnußgroßen Knotens neben der Crena ani und mehrerer erbsengroßer Knoten in der rechten Inguinalgegend und über dem Mons Veneris. In der zweiten Hälfte des folgenden Monats trat Fieber auf, die Temperatur bewegte sich zwischen 38° und 39°, und am 26. IX. vermerkt die Krankengeschichte einen nekrotischen, mäßig festhaftenden Schorf, der von der Wangenschleimhaut bis zur linken Tonsille herabreichte, während ein kleinerer

derartiger Schorf, von geringeren Entzündungserscheinungen begleitet, an der rechten Tonsille saß.

Am 6. X. fiel die Temperatur zur Norm herab, doch kam es noch zu einer disseminierten Aussaat frischer Knoten am Stamm und in corymböser Anordnung um das Ulcus am Scrotum. Sämtliche Efflorescenzen zeigten die gleichen Eigenheiten wie die früher erwähnten. In den nächsten Tagen folgte noch ein zweiter Nachschub neuer Knoten in der Haut des Stammes, dann entwickelte sich eine Ptosis beider Lider und unter zunehmenden lobulärpneumonischen Erscheinungen trat am 11. X. um 6 Uhr morgens der Tod ein. 3 Tage vorher hatte eine auf den Vorderarm sich erstreckende Gangrän der linken Hand eingesetzt.

Resümiert man die anamnestischen Angaben und die verschiedenen klinischen Beobachtungen, so ergibt sich im wesentlichen folgendes: Von einer scheinbar durch ein Trauma ausgelösten Primärläsion an der rechten Ferse entwickelt sich ein chronisches, das Allgemeinbefinden durch Jahre hindurch nicht alterierendes Krankheitsbild, das im Auftreten von zerfallenden Hautinfiltraten bestand. Diese beschränkten sich anfänglich auf die unteren Extremitäten, verbreiterten sich da anscheinend auf dem Wege der Lymphbahnen, gingen mit mäßiger Vergrößerung der femoralen und inguinalen Lymphdrüsen einher, und erst spät kam es zu einer disseminierten Knotenaussaat in der Haut.

Die Beschaffenheit der Hautläsionen war eine derartige, daß man bloß von einem chronisch entzündlichen Infiltrationsprozeß im allgemeinen sprechen konnte, jedoch nicht in der Lage war, ihn in irgendeine der bekannten spezifischen Erkrankungen einzureihen.

Wie aus der Krankengeschichte hervorgeht, imponierte der Prozeß, als er noch auf die initiale Affektion beschränkt war, als ein Neoplasma, und die biopsische Untersuchung kleiner Probeexcisionen zog die Diagnose als wahrscheinlich in Betracht. Kurz sei hier nur erwähnt, daß nach dem ganzen Verlauf zur Zeit des Endstadiums der Erkrankung an ein malignes Neoplasma nicht mehr zu denken war.

Am ehesten war noch die Diagnose einer Lues in Erwägung zu ziehen. Hierfür hatten in späteren Stadien der Erkrankung mehrere Momente gesprochen. So mußte vor allem eine serpiginöse Ulceration am Knie suspekt erscheinen, auch die von Schlagenhauser durchgeführte biopsische Untersuchung wäre in diesem Sinne zu verwerten — nimmt doch Schlagenhauser ein Gumma als wahrscheinlich an. Daß die damals vorgenommene Blutuntersuchung nach Wassermann negativ und der Effekt einer spezifischen Therapie ebenso negativ ausgefallen sind, gibt allerdings zu bedenken, doch dürfte das nicht maßgebend sein, wenn nicht die später beobachteten Momente ebenfalls die Lues leicht ausgeschlossen hätten; sprach doch der ganze spätere Verlauf der Erkrankung gegen eine Lues. Die mit Nekrose einhergehende Infiltration am Scrotum und die terminale Aussaat von disseminierten Knoten am Stamm bei gleichzeitiger Spontanheilung der Knieulceration

sind Momente, die der Annahme einer Lues direkt widersprechen. Schon die zeitliche Folge der Efflorescenzen, zuerst gruppiert (ein Gumma der Tertiärperiode), später disseminiert (Erscheinungen einer der Tertiärperiode folgenden Sekundärperiode) stoßen die Diagnose völlig um.

Weniger leicht war es unserer Ansicht nach, die Tuberkulose auszuschließen. Faktisch hatte diese Annahme in dem Stadium, in dem der Patient bei uns zur Aufnahme gelangt war, durch das weiche braune Infiltrat mancher Efflorescenzen etwas Bestechendes für sich. Jedoch waren manche der Knoten zu groß und nicht ulceriert, so daß auch diese Diagnose fallen gelassen werden mußte, zumal auch die gelegentliche spontane relativ rasche Abheilung derselben widersprachen. Auch eine während des letzten Spitalsaufenthaltes dreimal vorgenommene Cutanreaktion mit Alttuberkulin führte insofern zu keinem eindeutigen Resultat, als sie einmal negativ ausfiel und zweimal nur mit einer blaßrosaroten, eben noch erkennbaren Quaddelbildung verlief. Und überdies wurde — was gleich hier angeführt werden soll — die Hälfte eines intra vitam excidierten Knotens aus der Ellenbogengegend verrieben und vier Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Zwei davon gingen nach 5 Monaten marantisch ein. Eines von diesen bot einen vollständig negativen Sektionsbefund, das andere zeigte einige leicht vergrößerte mesenteriale Lymphknoten, die an ein zweites Meerschweinchen weiterverimpft wurden. Das Resultat dieser zweiten Impfung war ebenfalls ein negatives. Die übrigen zwei Meerschweinchen blieben vollständig gesund und wurden drei Jahre später zu serologischen Zwecken verwendet. Der Organbefund war auch bei diesen Tieren normal.

An eine leukämische Hautaffektion zu denken, lag sehr fern, da vor allem der Milztumor fehlte und die Drüsen nur stellenweise geringfügig vergrößert waren, abgesehen davon, daß schon die weiche Konsistenz der Infiltrate und die ausgedehnte Ulceration mit leukämischen Erscheinungen keine Ähnlichkeit hatte.

Ebenso kamen andere Dermatosen nicht in Betracht, und wenn man auch eine Zeitlang an ein Jododerm denken konnte, so sprach nicht nur der chronische Verlauf und die große Geschwürsbildung, sondern auch das gesamte klinische Bild gegen diese Annahme. Vereinzelte Knoten, die dem Jododerma vielleicht hätten entsprechen können, so z. B. ein Knoten am Nacken, blieben viel zu lange in ihrem Aussehen stationär, als daß sie auch weiterhin als durch Jod bedingt hätten angesprochen werden können. Im übrigen zeigte der Urin keine Spuren von Jod.

An ein Lymphogranulom zu denken, lag kein Grund vor.

Die Efflorescenzen in unserem Falle entsprachen insofern der Lymphogranulomatose nicht, als so unfängliche ulceröse Prozesse,

wie sie unser Patient über dem linken Knie und anfänglich wohl auch über der Ferse aufgewiesen hatte, bis jetzt bei dieser Affektion nicht bekannt sind. Auch die von dem Kniegeschwür ausgehende lymphangitisähnliche Ausbreitung mit Bildung sekundärer, zerfallender Knoten war anscheinend der Lymphogranulomatose der Haut nicht eigen. Zudem fehlte eine höhergradige auffällige Mitbeteiligung des lymphatischen Apparates, die die Aufmerksamkeit auf diese Krankheitsform hätte lenken können.

So ist es erklärlich, daß nicht nur wir zu keiner strikten Diagnose gelangten, sondern daß auch, als der Fall in der dermatologischen Sektion der Wiener Naturforscher-Versammlung im September 1913 vorgestellt wurde, von keiner Seite eine bestimmte Ansicht über die Natur der vorliegenden Affektion geäußert wurde.

Auch die Obduktion brachte vorerst keine Klärung; der dabei erhobene Befund war folgender:

Körper mittelgroß, von grazilem Knochenbau, schwächlicher Muskulatur, stark abgemagert: Totenstarre deutlich. Auf der Rückseite diffuse dunkelviolette Totenflecke. Die Pupillen weit, beiderseits gleich. Das linke untere Augenlid stark ödematös und bläulich verfärbt. Schwellung und bläuliche Verfärbung erstrecken sich auch auf die linke Wange. Der Hals mittellang, dünn, Thorax breit, gut gewölbt, Supra- und Infracaviculargruben eingesunken. Abdomen unter dem Thoraxniveau. In der Haut am Halse und über dem Brustkorb, namentlich an den seitlichen Partien des letzteren, linsengroße bis 1 cm im Durchmesser haltende, etwas prominierende Infiltrate von rötlicher Farbe und mäßig derber Konsistenz. Auf der Rückenseite die hier befindlichen Infiltrate infolge der Hypostase weniger deutlich sichtbar. In den Schenkelbeugen und in der Scrotalhaut flache und etwas stärker prominierende Infiltrate in größerer Zahl. An der Vorderfläche der rechten Scrotalhälfte ein ovales $3\frac{1}{2}$: 2 cm im Durchmesser haltender ulceröser Substanzverlust mit derben, wallartigen Rändern, zum Teil granulierendem Grunde und stellenweise anhaftendem, schwärzlich-braunem Schorf. Der rechte Unterschenkel handbreit unter dem Kniegelenk amputiert, die Narbe zart, verschieblich. An der Innenfläche des rechten Oberschenkels die Haut in unregelmäßiger Weise wie narbig eingezogen, fleckig braun pigmentiert und in inguine eine linear verlaufende weißliche Operationsnarbe. An der linken oberen Extremität zeigt die Beugeseite des Unterarmes mehrere dunkelblaurot gefärbte unregelmäßig und unscharf begrenzte Flecke, die gegen die Hand zu konfluieren. Die Haut der Hand dunkelbläulich, die der Finger gerunzelt, in Vertrocknung begriffen.

Die weichen Schädeldecken blaß, der Schädel dünnwandig, $53\frac{1}{2}$ cm im Horizontalumfang haltend. In der linken mittleren Schädelgrube zwischen der harten Hirnhaut und den Leptomeningen leicht sanguinolenter, dickflüssiger übelriechender Eiter. Im rechten Sinus cavernosus graurötliche Thrombenmassen. Im linken Keilbeinsinus schwärzlicher, gangränös riechender Brei, seine Schleimhaut mißfarbig, schwärzlichbraun, ebenfalls Mucosa der Nase und der linken Highmorshöhle. Die Leptomeningen an der Spitze des linken Schläfenlappens leicht hämorrhagisch suffundiert. Sonst die weichen Hirnhäute zart, etwas blutreicher. Das Gehirn normal konfiguriert, von mittlerem Blutgehalt, etwas stärker durchfeuchtet.

Beide Lungen durch zarte bindegewebige Adhäsionsmembranen und Stränge fixiert. Ihr Gewebe blutreich, stark durchfeuchtet und von zerstreuten dunkelroten, lobulär-pneumonischen Verdichtungsherden durchsetzt. Dieselben konfluieren im rechten Unterlappen, in dessen Mitte das Gewebe leicht mißfarbig ist. In den Bronchien schleimigeitriger Inhalt, ihre Schleimhaut dunkelrot samtartig. In der linken Spitze eine umschriebene, schwielige, schiefergraue Narbe.

Im Herzbeutel fast $\frac{1}{2}$ Liter einer klaren, gelblichen, mit spärlichen Fibrinflocken untermengten Flüssigkeit. Am parietalen Blatt des Herzbeutels, welcher mit der mediastinalen Fläche der linken Lunge breit verwachsen ist, finden sich nach Lösung dieser Adhäsionen zahlreiche, grauweiße, im Mittel etwa linsengroße, dichtstehende Infiltrate. Die Innenfläche des parietalen Blattes ist glatt, das viscerale Blatt in großer Ausdehnung an der Vorder- und Rückseite des Herzens mit zarten, rötlichen fibrinösen Auflagerungen bedeckt. Dieselben lassen sich leicht abstreifen, und es kommen unter denselben weißliche grobhöckerige Protuberanzen zum Vorschein, die unter dem Epikard vortreten und in der Gegend der Sulcus coronarius miteinander zusammenfließen, einen fast fingerbreiten, gelblichweißen Wulst bildend.

Das Herz im ganzen etwa doppelt so groß als die Faust der Leiche. Der linke Ventrikel etwas ausgeweitet, die Trabekel abgeflacht, das Herzfleisch blaß, und insbesondere in der Gegend der Spitze von einem grauweißen, derben Gewebe infiltriert. Hier haften an der Innenfläche des Ventrikels zwischen den Trabekeln reichlich grauweiße, zentral breiig erweichte globulöse Vegetationen. Die Mitralis zart und schlußfähig. Der rechte Ventrikel, bis 5 mm dick, etwas erweitert, enthält nebst locker geronnenen Blutes an der Scheidewandfläche haftende grauweiße wandständige Thromben.

Auch in der Wand der rechten Herzkammer sowie der beiden Vorhöfe finden sich die erwähnten derben, grauweißen Infiltrate, die vielfach bis an das Endokard heranreichen und im Bereiche der Vena cava superior bis zur Einmündungsstelle der Vena azygos nahezu die ganze Wand der Vene durchsetzen. Die Valvula tricuspidalis und die Semilunarklappen der Pulmonalis und der Aorta zart und schlußfähig. Die Aorta normal weit, ihre Innenfläche glatt.

Das Bindegewebe im vorderen Mediastinum in der Gegend des Thymus schwielig verdickt. Die Schilddrüse klein, auf der Schnittfläche stark kolloid glänzend. Die Halslymphdrüsen bis bohngroß, graurötlich, auf dem Durchschnitt von gleichmäßig medullärer Beschaffenheit, feucht glänzend.

Die Schleimhaut der Trachea etwas gerötet, mit zähem Schleim bedeckt. Die Zungenbalgdrüsen bis erbsengroß, die Tonsillen mit spärlichen seichten Krypten versehen, wenig prominierend. Beide etwa kleinwalnußgroß, die linke an ihrem oberen Pol mißfarbig. Diese verfärbte Partie geht kontinuierlich in einen umfänglichen gangränösen Zerfallsherd über, der die Wangenschleimhaut und die des Oberkiefers dieser Seite betrifft und sich auch in die Nebenhöhlen der Nase fortsetzt.

Im Sinus pyramidalis beiderseits je 2 flache, weißliche Infiltrate von der Größe und Form einer kleinen Linse. Über der rechten Hälfte der Mitte der hinteren Schildknorpelfläche ein rundlicher, seichter, schwarzbraun verfärbter Substanzverlust mit leicht aufgeworfenen Rändern von 3 : 4 mm im Durchmesser.

Im Verlauf des Oesophagus finden sich längsgestellte, flache, weißliche Plaques, die in ihrer Mitte kleine grubige Vertiefungen erkennen lassen oder auch ausgedehntere seichte Substanzverluste zeigen, wobei der Grund der Geschwüre schwärzliche Beläge aufweist.

Die peribronchialen Drüsen stark anthrakotisch, feucht, lassen keinerlei fremdartige Gewebseinsprengungen erkennen.

Die Leber größer, den Rippenbogen etwas überragend (21 : 21 : 7 cm). Ihre Kapsel zart durchscheinend, ihre Zeichnung deutlich, indem die zentralen Anteile der Läppchen rot, die peripheren graugelblich erscheinen. Die Gallenblase enthält spärliche schleimige Galle, ihre Schleimhaut ödematös.

Am Leberhilus die periportalen Drüsen vergrößert, von einem grauweißen, derben Gewebe durchsetzt und anscheinend durch dasselbe miteinander verlötet, so daß ein über pflaumengroßer Knoten resultiert, von dem aus sich das grauweiße Gewebe auch infiltrierend auf die Wand des Ductus cysticus erstreckt.

Die Milz an ihrem oberen Pol mit dem Diaphragma, an ihrem vorderen Rand mit dem großen Netz verwachsen, 16 : 11 : 4 cm im Durchmesser haltend. Ihre Kapsel an der konvexen Fläche verdickt, sonst zart und durchscheinend, die Pulpa gleichmäßig dunkelrot, die Trabekel zart, die Follikel nur stellenweise deutlich sichtbar.

Die Nieren etwas größer, die Kapsel leicht abstreifbar, ihre Oberfläche glatt. Die blaßrötliche Corticalis etwas verbreitert. Die Pyramiden dunkelrot gestreift. Über der Konvexität der linken Niere und in der Mitte ihrer vorderen Fläche je ein ca. hanfkorngroßes, unscharf begrenztes, grauweißliches Knötchen. Die Schleimhaut der Nierenbecken und Kelche mit kleinen Ekchymosen versehen und mit flachen, nicht scharf umgrenzten Infiltraten, die sich auch auf die Ureteren fortsetzen. Die Harnblase kontrahiert, enthält nur einige Tropfen leicht getrübbten Harns. Ihre gewulstete Schleimhaut zeigt unscharf umgrenzte Verdickungen von braunroter Farbe und flache Plaques mit leicht eingezogenem, narbig-weißlichem Zentrum. Die kleinsten derselben haben die Größe einer kleinen Linse, die größten besitzen einen Durchmesser von 1—1½ cm. Sie konfluieren im Bereiche des Trigonums zu einer braunrötlichen Platte und fehlen in der Urethral-schleimhaut.

Der rechte Hoden normal, der linke zeigt auf der Schnittfläche weißliche, leicht eingesunkene narbige Felder. Vas deferens und Samenblase der rechten Seite normal, der linken Seite dickwandig, derb und von weißlichem, schwieligem Gewebe umgeben. Prostata o. B.

Die Schleimhaut des Magens verdickt, diffus und knotig infiltriert. In der Mitte der großen Kurvatur ein bis an die Muscularis reichender, von wulstigen infiltrierten Schleimhauträndern umgebener Substanzverlust. Im Dünndarm nur spärlicher, schleimiger, chylöser Inhalt. In seinem Verlaufe finden sich nur an zwei Stellen umfängliche Infiltrate von blaßroter Farbe, und zwar etwa 1 m unter der Flexura duodenojejunalis gegenüber dem Mesenterialansatz und unmittelbar vor der Bauhinschen Klappe. An ersterer Stelle sind vier nebeneinander liegende Kerkringische Falten stärker gerötet, verdickt und auf der Kammhöhe mit festhaftenden schwärzlichgelben Schorfen versehen. Vor der Valvula Bauhini findet sich ein kronenstückgroßes, gereinigtes Geschwür mit wulstigen Rändern und bloßgelegter Muskelhaut im Grunde desselben. Auch die Schleimhaut an der Klappe selbst verdickt. Im Dickdarm ein Knoten von Haselnußgröße, handbreit über dem Anus. Die obersten Schleimhautlagen im Bereiche dieses Knotens spiegelnd glatt, anscheinend unverändert.

Pankreas o. B. Die Nebennierenrinde bis 4 mm dick, rötlich, feucht glänzend, ihre Zeichnung verwaschen. Die Marksubstanz grauweiß, deutlich hervortretend. In der linken Nebenniere findet sich in der Nähe ihres medialen Randes ein auf dem Durchschnitte gelblicher, unscharf sich vom benachbarten Parenchym abhebender derber, haselnußgroßer Knoten.

Die axillaren und inguinalen Lymphdrüsen durchwegs ein wenig größer, auf dem Durchschnitte graurötlich und feucht, das periglanduläre Gewebe nicht verdichtet, zart. Das Knochenmark (am rechten Oberschenkelknochen

untersucht) mit Ausnahme der distalen Hälfte der Diaphyse und der unteren Epiphyse dunkelrot.

Die linke Arteria cubitalis vor ihrer Teilungsstelle durch einen graurötlichen, brüchigen Embolus in einer Länge von etwa $\frac{1}{2}$ cm verschlossen.

Danach ergab die Obduktion als wesentlichsten Befund — abgesehen von den Hautveränderungen — offenbar diesen gleichwertige Infiltrate in den Schleimhäuten (Schlundkopf, Speiseröhre, Magen, Dünn- und Dickdarm, Nierenbecken, Ureteren und Harnblase), kleine Knoten in der linken Niere, einen größeren Herd in der linken Nebenniere und mächtige infiltrierende Wucherungen eines fremdartigen Gewebes im Herzbeutel und Herzfleisch. Von den Lymphdrüsen zeigten sich nur die periportalen in ähnlicher Weise verändert, während die übrigen nur mäßig vergrößert oder von völlig normalem Verhalten waren. Milz, Leber und Knochenmark, waren frei von Einlagerungen fremdartigen Gewebes.

Von dem gangränösen Zerfallsprozeß in der Wangenschleimhaut der zur jauchigen Entzündung der Nebenhöhlen der Nase, zur Thrombophlebitis des Sinus cavernosus und der konsekutiven umschriebenen, basalen Meningitis geführt hatte, war wohl mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß er von einem oberflächlich zerfallenden Infiltrat der Mundhöhlenschleimhaut seinen Ausgang genommen hat. Ebenso waren die globulösen Vegetationen in der Herzkammer sekundär durch die bis in das Endokard reichende Infiltration des Myokards entstanden, und hatte ein von diesen stammender Embolus die in Entwicklung begriffene Gangrän der linken Hand und des Vorderarmes verschuldet.

Welcher Natur die Infiltrate überhaupt jedoch waren, ließ sich aus dem anatomischen Bild allein nicht bestimmen. Die Differentialdiagnose, ob ein wahres Neoplasma oder eine Granulationsgeschwulst vorlag, war ohne Zuhilfenahme des Mikroskopes nicht zu stellen. Doch ein schon während der Obduktion angefertigter Gefrierschnitt (von einer der vergrößerten und veränderten periportalen Lymphdrüsen) bot ein derartig typisches histologisches Bild eines Lymphogranuloms dar, daß die Diagnose keinem Zweifel mehr unterliegen konnte.

Die anatomischen Verhältnisse an sich hätten durchaus nicht mit Bestimmtheit zu dieser Annahme geführt. Fehlte doch vor allem die in den meisten Fällen vorhandene, recht charakteristische Porphrymilz, fehlte ferner auch die Mitbeteiligung größerer Gruppen von Lymphdrüsen, von denen hier nur die periportalen eine entsprechende Veränderung erfahren hatten. Endlich war auch die Leber, die sonst nicht selten Sitz von Lymphogranulomknoten ist, in diesem Falle vollständig verschont geblieben.

Hingegen zeichneten sich andere Herde vielfach durch eine seltene Lokalisation aus. So fiel in erster Linie das Befallensein des Herzens

auf, welches nach den bisherigen Literaturangaben nur äußerst selten Sitz der Granulomerkrankung ist. Hier war das Herz in einer derartigen Ausdehnung ergriffen, daß dieser Herd als der größte, im vorliegenden Falle vorhandene, bezeichnet werden mußte. Er betraf nicht allein einen großen Teil der Kammerwände und des Septums der Ventrikel, sondern erstreckte sich auch auf das rechte Atrium und von da auf den Stamm der Vena cava superior, die in ihrer Wand von Granulomgewebe durchsetzt, in ganz ähnlicher Weise verändert erschien, wie man es nicht gar so selten bei malignen (sarkomatösen) Neoplasmen des Mediastinums oder der Halsorgane zu sehen gewohnt ist.

Das Übergreifen des die periportalen Drüsen durchsetzenden Gewebes auf die Wand des Ductus choledochus hätte auch der Annahme einer sarkomatösen Neubildung nicht widersprochen, wenn auch ein derartiges Verhalten sich bei Granulationsgeschwülsten finden kann und beim Granulom des öfteren beobachtet wurde.

Als selten ist ferner auch zu bezeichnen die Lokalisation des Granuloms im Schlundkopf, in der Speiseröhre und im Magen; und wenn auch Dünn- und Dickdarm öfter befallen werden, so gehört hingegen das Ergriffensein der Nieren und des harnleitenden Apparates nicht zu den typischen, gewöhnlichen Befunden.

Alle diese Umstände waren demnach nicht geeignet, die richtige anatomische Diagnose nahezulegen bzw. zu erleichtern, und lassen es begreiflich erscheinen, daß vor noch nicht gar zu langer Zeit ernstlich die Frage aufgeworfen und diskutiert werden konnte, ob in solchen Fällen ein Sarkom oder eine Granulationsgeschwulst vorliegt oder ob nicht letztere in ein Sarkom übergeht.

Der Besprechung des histologischen Baues der Haut und Schleimhautinfiltrate, die uns vom Standpunkt des Dermatologen hier in erster Linie interessieren, soll auch der Vollständigkeit wegen — eine kurze Schilderung des mikroskopischen Verhaltens der übrigen Granulomherde vorangestellt werden.

In den Herzinfiltraten waren die Muskelfasern durch ein an Riesenzellen reiches Granulomgewebe auseinandergedrängt, und fehlten stellenweise vollständig. Wo sie vorhanden waren, erschienen sie schmal, atrophisch, ließen aber doch noch eine Querstreifung erkennen. Auch fanden sich Gebiete mit mangelhafter oder vollständig aufgehobener Färbbarkeit der zelligen Elemente. Gegen die Herzhöhlen zu erreichte das Granulom auch das Endokard, dasselbe infiltrierend und selbst polsterartig verdickend. In gleicher Weise war das subperikardiale Fettgewebe mächtig infiltriert und das Perikard selbst oberflächlich mit einer zarten fibrinösen Exsudatlamelle bedeckt.

An Lymphocyten und Plasmazellen reicher war das Granulomgewebe des Nebennierenknotens; es ließ aber ebenso wie das Herzinfiltrat

keine eosinophilen Leukocyten erkennen. Zentral war es ausgedehnt nekrotisch, drängte peripher die Zellsäulen der Rindenschicht auseinander, so daß sie stellenweise auch vollständig fehlten und erreichte da die bindegewebige Kapsel des Organs, in welcher es die Gefäße und Nervensysteme breit umscheidete.

In ähnlicher Weise verhielt sich der kleine Knoten in der linken Niere. In ihm waren die Glomeruli erhalten und mit weiten Kapselräumen versehen, die Harnkanälchen jedoch vom Granulomgewebe komprimiert, das sich peripherwärts ohne scharfe Grenze im interstitiellen Bindegewebe verlor.

Die periportalen Lymphdrüsen waren, wie schon erwähnt, von Lymphogranulomgewebe durchsetzt, Schnitte von den inguinalen Drüsen zeigten sich nur leicht chronisch entzündlich verändert, während die axillaren und cervicalen Lymphdrüsen auch mikroskopisch keine Veränderung erkennen ließen.

In dem schwierigen Verdichtungsherd der linken Lungenspitze ließen sich mikroskopisch noch deutlich typische Tuberkel mit zentraler Verkäsung und reichlicher Bindegewebsvermehrung in der Nachbarschaft nachweisen. Dagegen fehlten in den durchmusterten Schnitten von den peribronchialen Lymphdrüsen sowohl Tuberkel wie auch Granulomherde.

Die mikroskopische Untersuchung der linken Tonsille und der angrenzenden Gaumenpartie bestätigte den beim Obduktionsergebnis bereits ausgesprochenen Verdacht, daß die Gangrän der Wange von einem Granulominfiltrat seinen Ausgang genommen haben könnte. Es fand sich nämlich zwischen dem jauchigen Zerfallsherd und dem oberen Tonsillenpol ein unscharf begrenztes, an Sternbergschen Riesenzellen ziemlich reiches Infiltrat, das einerseits in den Gangränherd überging, andererseits sich in das Gewebe der Gaumenmandel verfolgen ließ und hier an einer Stelle selbst bis an den epithelialen Überzug derselben heranreichte. So deckte das Mikroskop eine weitere seltene Lokalisation des Granuloms in diesem Falle auf, für die wir in der Literatur keine Analogien finden konnten.

Der erste cutane Herd, der in diesem Falle an der rechten Ferse vier Jahre vor dem Tode (Frühjahr 1909) sich entwickelt hatte, und möglicherweise die Eintrittspforte des Granulomvirus bezeichnete, dürfte wohl histologisch das Bild eines an Sternbergschen Zellen reichen Lymphogranuloms dargeboten haben. Es wäre sonst nicht möglich gewesen, daß vor der $1\frac{1}{2}$ Jahre später ausgeführten Amputation des rechten Unterschenkels der klinisch ausgesprochene Sarkomverdacht auf Grund des Befundes atypischer (Riesen-) Zellen in einem kleinen excidierten Gewebstück auch histologisch gestützt worden wäre. Wir konnten nachträglich die damals angefertigten Schnitte nochmals

durchsehen und uns davon überzeugen, daß die dort vorhandene Gruppe mehrkerniger Riesenzellen wohl Sternbergschen Granulomzellen entsprach, daß dieselben aber bei der mangelnden Übersicht über die Nachbarschaft ganz wohl hätten auch für einen Teil eines großzelligen sarkomatösen Neoplasmas gehalten werden können und dies ganz besonders dann, wenn auch klinisch der Fall als sarkomverdächtig bezeichnet worden ist. Derartige Erfahrungen sprechen immer wieder gegen die vielfach übliche Excision allzu kleiner Gewebsstückchen zum Zwecke der bioptischen Untersuchung, da ein solches Vorgehen auch bei scheinbar eindeutigem und mit der klinischen Annahme übereinstimmendem Befund doch zu Irrtümern führen kann.

Die später aufgetretenen cutanen Herde haben auch weiterhin der mikroskopischen Untersuchung offenbar Schwierigkeiten bereitet und führten jedenfalls — wie dies aus den eingangs erwähnten krankengeschichtlichen Daten hervorgeht — nicht zur Annahme eines Lymphogranuloms, sondern zur Wahrscheinlichkeitsdiagnose einesluetischen, gummösen Prozesses, für den allerdings, wie bereits erwähnt, weder klinisch ein Anhaltspunkt bestand noch später bei der Nekropsie ein bestätigender Befund erhoben werden konnte.

Mit Rücksicht auf diese Schwierigkeiten in der richtigen Erkenntnis der wahren Natur der Hautveränderungen ist das Ergebnis der histologischen Untersuchung der später noch vorhandenen Hautherde sicherlich von Interesse. Es wurden sowohl der Leiche entnommene veränderte Hautpartien wie auch zwei kurz vor dem Tode excidierte Infiltrate (Ellenbogen und Nacken) untersucht.

In dem Hautstück vom Ellenbogen war das subepitheliale Bindegewebslager eingenommen von einem gleichmäßig nur wenig in die Tiefe reichenden und gegen den Rand zu sich allmählich verschmälernden kleinzelligen Infiltrat, das in der Mitte am deutlichsten ausgesprochen war. Es stand hier mittels schlanker, längs der Gefäße und Drüsenausführungsgänge verlaufender Ausläufer mit tieferen Cutisherden im Zusammenhang. Diese waren etwas größer, teils rundlich, teils unregelmäßig zackig, ziemlich scharf umgrenzt. Sonst sah man aber auch zwischen den Bündeln des Cutisgewebes, welches durchaus reaktionslos und kernarm war, meist parallel zur Oberfläche ziehende, dichte Zellanhäufungen, die teils kleine Gefäße umscheideten, teils auch ohne solche in engen Spalten einfache Zellreihen formierten.

Sämtliche Infiltrate bestanden ausschließlich aus Zellen vom Charakter der Lymphocyten und aus Plasmazellen. Größere mit hellen, ovalen Kernen versehene Zellen bindegewebiger Abstammung waren nur vereinzelt nachweisbar, Sternbergsche Riesenzellen fanden sich gar nicht vor, ebenso wie eosinophile polynucleare Leukocyten vollständig fehlten. In der Tiefe des Coriums

auftretende kleine Fettgewebsläppchen waren gleichfalls von Infiltratzellen durchsetzt, die scharf auf diese Gebiete beschränkt waren und auf deren Anwesenheit das umgebende Gewebe auch hier nicht reagiert hat.

Das zweite der Nackenhaut entstammende, etwas größere Infiltrat unterschied sich von dem soeben beschriebenen durch die viel mächtigere Entwicklung der Herde in der Cutis und Subcutis. Sie erschien teils rund, teils oval und waren gleichfalls von wenig oder gar nicht reagie-

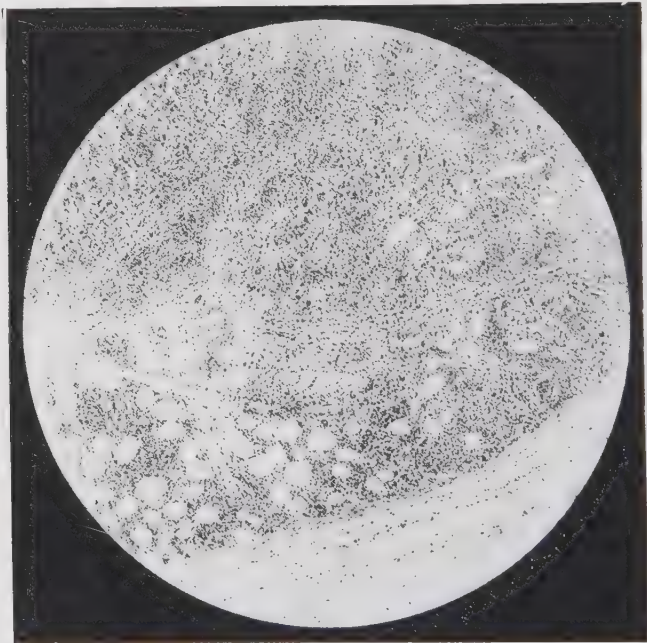


Abb. 2.

rendem Bindegewebe umgeben. Sie bestanden im allgemeinen aus denselben Elementen, wobei jedoch die Fibroblasten etwas deutlicher in den Vordergrund traten. In größeren Herden waren auch neugebildete Capillaren nachweisbar. Sternbergsche Riesenzellen suchte man auch hier vergebens, ebenso wie eosinophile Leukocyten.

Ein besonderes Gepräge verlieh den mikroskopischen Bildern die Infiltration der Fettgewebslappen (Abb. 2). Einzelne derselben waren so vollständig infiltriert, daß sich in ihnen nur noch vereinzelte Fettzellen nachweisen ließen; an anderen war das Infiltrat vom Rande her verschieden weit in die Lappen zwischen die Zellen eingedrungen. Das zarte, die Lappen umschließende Bindegewebe war vollständig normal und völlig reaktionslos,

wodurch sich diese infiltrierten Bezirke noch schärfer abgrenzten und noch deutlicher in Erscheinung traten (Abb. 2).

Eines der vielen flachen kleinen Infiltrate in der Scrotalhaut (Leichenmaterial) (Abb. 3) zeigte mikroskopisch eine diffuse, nicht allzu dichte Infiltration des Papillarkörpers, der Cutis und Subcutis, wobei sich nur periglandulär hier und da eine dichtere Ansammlung von Infiltratzellen vorfand. Auch hier herrschten lymphocytäre Elemente und Plasmazellen vor, drängten die Bindegewebs- und

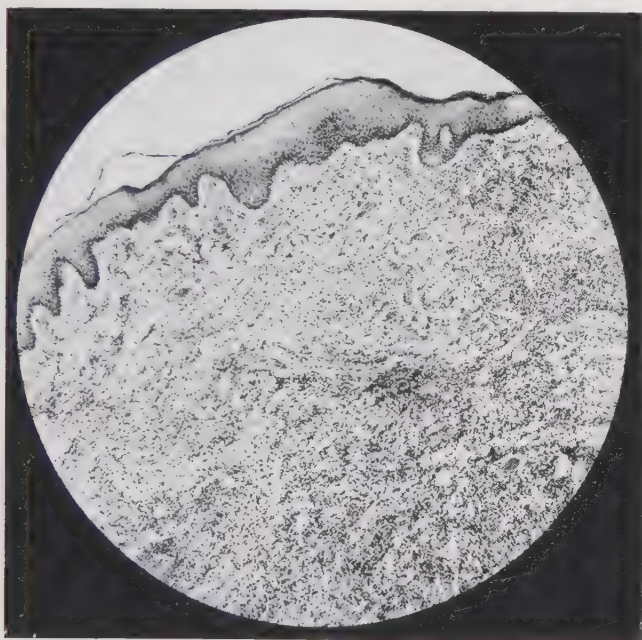


Abb. 3.

Muskelbündel auseinander, während Fibroblasten und insbesondere polynucleäre Leukocyten stark in der Minderzahl waren und Riesenzellen und eosinophile Elemente vollständig fehlten (Abb. 3).

In gleicher oder ähnlicher Weise zeigten auch Schnitte von infiltrierten Stellen der Rumpfhaut entzündliche Veränderungen, die ebenso wie die bisher geschilderten die Stellung einer bestimmten Diagnose nicht gestatteten.

Es fehlte den in einer gewissen Monotonie so gut wie ausschließlich aus Lymphocyten und Plasmazellen zusammengesetzten Herden jede sonstige, den Prozeß näher charakterisierende stärkere Mitbeteiligung von bindegewebigen bzw. endothelialen Elementen — die an eine besonders spezifische Art der Entzündung hätten denken lassen können.

Vor allem aber war das histologische Bild nicht danach angetan, den Gedanken an eine Lymphogranulomatose nahezulegen.

Der älteste und größte bei der Obduktion noch vorhandene Herd, das umfängliche Geschwür an der Vorderfläche des Scrotums, war histologisch durch die Ulceration sekundär derartig hochgradig verändert, daß auch er die Diagnose nicht ermöglichte, zumal auch hier Riesenzellen nicht aufzufinden waren.

Erst durch das mikroskopische Verhalten der umschriebenen Infiltrate in der Schleimhaut des Oesophagus und der harnleitenden Wege gewann man einen Anhaltspunkt zur richtigen Beurteilung der geschilderten cutanen Veränderungen.

Um Wiederholungen zu vermeiden, soll hier nur kurz vermerkt werden, daß die Schleimhautinfiltrate an den beiden erwähnten Stellen vorwiegend aus Lymphocyten und Plasmazellen sich zusammensetzten. Wenn sie auch dadurch sehr den cutanen Herden glichen, so waren doch schon Zellen von offenbar fibroblastischem Charakter reichlicher vorhanden und auch neugebildete capilläre Gefäße stellenweise auffindbar. Außerdem waren aber auch hier und da mehrkernige Zellen im Gewebe verstreut. Letztere hoben sich nicht sehr deutlich ab und waren erst bei stärkeren Vergrößerungen deutlich zu erkennen, stellten aber doch — obzwar sie kleiner als die gewöhnlichen Granulom-Riesenzellen waren — Sternbergsche Zellen dar; denn in den Infiltraten des Magens, des Dünn- und Dickdarms (Abb. 4) waren sie zahlreicher, größer und fielen schon bei schwächeren Vergrößerungen auf, so daß diese Herde ohne weiteres als typische Granulomknoten angesprochen werden konnten.

Man konnte demnach unschwer die histologischen Bilder der verschiedenen Haut- und Schleimhautherde in der Weise aneinanderreihen, daß sich an ihnen ein kontinuierlicher, allmählicher Übergang von den indifferenten Hautherden zu den durchaus typischen Granulomknoten des Darmes erweisen ließ, so daß die Annahme, die indifferent strukturierten Hautherde entsprachen den sonst in diesem Falle vorhandenen Granulominfiltraten wohl zweifellos zu Recht besteht, und der Gedanke, daß sie einer anderen, neben der Granulomatose gleichzeitig bestehenden Affektion zugeschrieben werden konnten, abzulehnen ist.

Für das Zutreffende dieser Auffassung spricht auch, daß der erste Herd dieses Falles nach dem Befund der ersten Probeexcision sicherlich zahlreiche Sternbergsche Riesenzellen aufgewiesen hat.

Diese Tatsache ist deshalb nicht unwichtig, weil man in Hinkunft bei der bioptischen Untersuchung von klinisch zweifelhaften, auf Granulom verdächtigen Hautherden mit dieser Erfahrung wird rechnen müssen und zur Stellung der Diagnose nicht unbedingt das klassische histologische Bild der Granulomatose verlangen wird.

Über die Ursache dieses abweichenden Verhaltens der meisten Hautinfiltrate können wir uns zur Zeit nur vermutungsweise aussprechen. Wir möchten da besonders darauf hinweisen, daß weniger stark hervortretende Abweichungen vom völlig typischen histologischen Bau auch sonst nicht selten zu beobachten sind. So ist der Gehalt an Riesenzellen bekanntlich ein verschiedener, nicht nur verschieden in verschiedenen Fällen, sondern auch in den einzelnen Herden ein und desselben Falles nicht immer der gleiche. Auch der Reichtum an Plasmazellen schwankt,

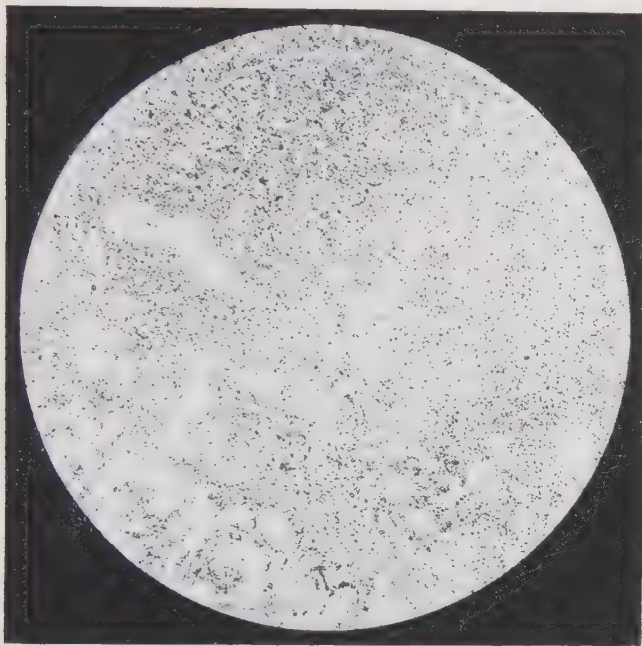


Abb. 4.

und eosinophile leukocytaire Elemente, die recht häufig dem Granulom ein besonderes Gepräge verleihen, fehlen nicht selten — wie auch in unserem Falle — vollständig. Alle diese Unterschiede sind unwesentlich, so auffallend sie auch in extremen Fällen sein mögen. Sie stellen nicht eine Besonderheit des Lymphogranuloms dar, sondern kommen in ähnlicher Weise auch anderen Granulationsgeschwülsten zu und sind teils abhängig von verschiedenen Virulenzgraden der die Reaktion auslösenden Erreger teils von der verschiedenen Disposition des befallenen Organismus, dessen Reaktionsweise auch im mikroskopischen Bild nicht immer in allen Einzelheiten die gleiche ist. Differenzen, die im Verlaufe einer lang dauernden Erkrankung zutage treten, könnten möglicherweise auch beim malignen Granulom in sich geltend machenden Immunitätsverhältnissen ihren Grund haben.

Was an dem mitgeteilten Falle dem Dermatologen am meisten Interesse abringt, sind naturgemäß die Erscheinungen an der äußeren Decke.

Die Hauterscheinungen, die bis nun als Teilerscheinungen der Lymphogranulomatose bekannt sind, stimmen mit dem Bilde, das unser Patient dargeboten hat, nur teilweise, und zwar im terminalen Stadium durch die disseminierte Knotenaussaat überein; wir haben bereits konstatiert, daß Erscheinungen eines ausgedehnten ulcerösen Prozesses in der Literatur nirgends ihr Analogon finden.

Die Veränderungen, welche die Lymphogranulomatose auf der Haut setzt, sind bekanntermaßen zweifacher Art. Man unterscheidet zwischen sog. nicht spezifischen, auch toxisch genannten Erscheinungen und spezifischen d. h. solchen, die durch das spezifische Zellenkonglomerat gebildet werden. Sie entsprechen einem Plus von organfremden Zellen und setzen sich aus Knötchen und knotenartigen Bildungen zusammen.

In der ersten Gruppe, d. h. den nichtspezifischen Hautveränderungen sind die häufigsten Erscheinungen der Pruritus (Waetzold, Blaschko, Buschke, Mauté u. a.), ein Juckreiz, meist ohne objektiv erkennbare Symptome. Er ist oftmals das erste Symptom der Erkrankung und ist mitunter bloß auf die Extremitäten, besonders die oberen, lokalisiert, andererseits aber auch universell und kann qualvoll werden. Er tritt meist in lange anhaltenden Paroxysmen auf, denen kurze Ruhepausen von Stunden folgen. Dermographismus kann fehlen oder auch bestehen. Bei manchen solchen Fällen besteht aber doch ein eigenartiges Hautsymptom, das scheinbar an die Follikel gebunden ist. Diese treten dann deutlicher hervor, entsprechen im Bilde fast einer Cutis anserina und fühlen sich ziemlich derb an. Ihre Farbe ist die der normalen Haut. Entzündung der Follikel selbst oder ihrer nächsten Umgebung besteht nicht.

Sekundär kann eine solche pruriginöse Haut selbstredend zerkratzt und mit Excoriationen bedeckt sein. Die Kratzeffekte sind dann meist strichförmig und an keine irgendwelche Form, auch nicht an die der evtl. elevierten Follikel gebunden.

Mit dem Pruritus ist häufig auch eine mehr oder weniger ausgedehnte Pigmentation verbunden, die universell oder lokalisiert sein kann. Jedoch kommen Pigmentationen auch ohne Pruritus vor. Über Stärke und Art dieser Pigmentation kann eine bestimmte Form nicht aufgestellt werden; sie schwankt zwischen lokalisierter und blaßbrauner Verfärbung und ausgedehnter, intensiver Bronzefärbung (Bowen). Bei der lokalisierten Pigmentation sind meist Stellen, die an und für sich dunkler sind (Axillae, Analgegend, Genitale), befallen. Die Farbe kann hier bis ans Schwarze reichen (Lehndorff). Diese Pigmentation

muß nicht als Folge einer Nebennierenerkrankung aufgefaßt werden, obwohl gerade die Nebennieren nicht selten durch lymphogranulomatöses Gewebe teilweise substituiert sind, denn sie tritt auch unabhängig von der Nebenniere auf.

Außerdem werden auch prurigoähnliche Hauterscheinungen beschrieben (Dubreuilh, Herxheimer, Höhne, Kreibich). Sie dürften der gesteigerten Entwicklung der oben beschriebenen follikulären Knötchenaffektion entsprechen.

Sehr selten sind kleine Hautblutungen beschrieben. Intensive, wie bei Leukämie kommen nicht vor.

Ob ein scarlatiniformes Exanthem wirklich auch als Teilerscheinung einer Lymphogranulomatose auftreten kann, muß dahingestellt bleiben, es ist in der Literatur nur ein einziges Mal von Klein beschrieben und war nicht so wie die anderen bekannten Exantheme von längerer Dauer, sondern nur sehr passagerer Natur. Es könnte sich in diesem Falle auch um ein toxisches Exanthem anderer, zufälliger Art gehandelt haben.

Ebenso sind lokalisierte teigig weiche, z. T. ödematöse Verdickungen und Schwellungen der Haut beschrieben, von denen es auch nicht absolut sicher ist, ob sie der Lymphogranulomatose zugehörig sind, wenngleich sie als Vorboten spezifischer Infiltrate auftreten können, d. h. wenn sich auch in ihnen spezifische Lymphogranulomknoten etablieren können. Ob diese Schwellungen bloß Folgeerscheinungen von durch Lymphogranulomatosemassen verlegter oder völlig verstopfter Gefäße sind und damit nur Symptome einer Stauung darstellen, oder ob bei der Lymphogranulomatose auch rein „toxische“ Schwellungen zustande kommen können, wird nicht leicht zu entscheiden sein.

Wir müssen also derlei Symptome mit der entsprechenden Vorsicht beurteilen, zumal uns für die genannten Erscheinungen das Charakteristische im histologischen Bilde abgeht.

Ganz anders steht es mit jenen Fällen, bei denen Erythem und Blasenbildungen auftreten. Solche sind schon einige beschrieben. Sie werden so konform geschildert, daß an ihrer Zugehörigkeit zur Lymphogranulomatose nicht mehr gezweifelt werden kann. Der erste Fall wurde 1904 von Yamasaki beschrieben. Ihm folgten 1907 Bloch, 1913 Königstein und 1915 E. Hoffmann.

Das klinische Bild dieser Veränderung ist das klassische toxische Erythem mit Blasenbildung, ähnlich einem Pemphigus, nur daß in der Regel das Erythem das dermatologische Krankheitsbild beherrscht, während die Blasenbildung mehr in den Hintergrund tritt. Das Erythem ist ein blaß- bis rosarotes, meist konfluentes, dem die Blasen aufgesetzt sind. Letztere sind ebenso wie bei Pemphigus teils prall gespannt,

von verschiedener Größe, teils matsch, meist rein serös aber auch — allerdings selten — sanguinolent. Konfluenz mehrerer Blasen und Abschiebung der Blasendecken auf größere Flächen hin, können Veränderungen entstehen lassen, wie sie bei Verbrennungen II. Grades resultieren.

Dieses Bild der Hautsymptome ist uns für die toxischen Erscheinungen der Lymphogranulomatose schon so bekannt, daß man bei Beurteilung ähnlicher, temporär abheilender „Pemphigus“-Fälle, die sich mit Erythemen einleiten, die Lymphogranulomatose stets in den Kreis der Differentialdiagnose ziehen muß.

Daß die Erscheinungen speziell dieser erythematös-bullösen Art rein toxischer Natur sind, d. h. nur sekundär aus den Reizprodukten der lymphogranulomatösen Drüsen entstehen, will speziell E. Hoffmann erwiesen haben, der durch Röntgenisierung der erkrankten Drüsen Rückbildung der Hauterscheinungen beobachtet hat, ähnlich wie Blaschke bei der operativen Entfernung der befallenen Drüsen Stillstand des Pruritus konstatieren konnte — bei dem chronisch progredienten Krankheitsbild allerdings nur für kurze Zeit. Mit dem Wiederauftreten der Drüsensymptome rezidierten auch die Hauterscheinungen, ganz konform, wie wir solche Beziehungen auch bei der Leukämie kennen.

Ob nun alle die als nichtspezifisch oder toxisch angesprochenen Symptome nicht doch auch mikroskopisch als Lymphogranulomatose aufzufassen wären, kann nicht so einfach von der Hand gewiesen werden. Haben wir doch zeigen können, daß auch sog. spezifische Knotenbildungen in der Haut ganz und gar nicht immer dem von Sternberg-Groß aufgestellten Typus der Infiltrate entsprechen müssen. Ja wir konnten sogar Übergänge von klassischen Lymphogranulomatosis-Infiltraten zu ganz uncharakteristischen kleinen Infiltrationsherden nachweisen, die bloß in einer geringfügigen perivasculösen Einscheidung von Lymphocyten bestanden hat.

Sind diese besprochenen Hautveränderungen — besonders da sie häufig das I. Symptom der Erkrankung darstellen — oftmals schwer zu deuten — wenigstens was ihre Zugehörigkeit anlangt — so sind die spezifischen lymphogranulomatösen Exantheme und sonstigen Hautaffektionen oft auch nicht mit geringeren Schwierigkeiten zu diagnostizieren, um so mehr da das morphologische Bild dieser spezifischen Hautläsionen der Lymphogranulomatose noch nicht abgeschlossen zu sein scheint.

Die Haut erkrankt spezifisch durch die Lymphogranulomatose in verschiedener Weise. Die Infiltrate, die sich entwickeln, wachsen im allgemeinen bekanntlich zu Tumoren verschiedener Größe heran. Zumeist sind es kleine Knötchen oder Tubercula, die in lokalisierter, disseminierter oder chorymböser Anordnung zu finden sind. Die disse-

minierte Anordnung scheint die häufigste zu sein. Wir begegnen ihr in den Fällen von Groß, Gaucher und Weißenbach, Hecht, Nobl und Rusch. Die Primärläsion stellt dann ein Knötchen oder einen Knoten dar, der von hellgelblichbrauner oder braunvioletter Farbe ist und Linsen- bis Bohnengröße erreicht. Die Konsistenz ist nicht gerade derb zu nennen. Die Knoten treten bei oberflächlichem Sitz steil aus der Cutis hervor; tiefer cutan situierte sind dementsprechend flacher. Die Oberfläche ist glatt wie durch geringe Exsudation erodiert, doch kommen auch — wie der Scrotalknoten unseres Falles lehrt — Ulcerationen vor. Die disseminierten Knoten trifft man meist am Stamm, doch auch bloß an den Extremitäten und dann besonders streckseitenwärts, endlich im Nacken, am Scrotum und in den Brustwarzen (Lokalisationen, wie sie auch der Leukämie zukommen). Auffallend ist in unserem Falle eine chorymböse Anordnung kleinerer Knoten um einen großen. Ähnliches hat auch Bruusgaard gesehen.

Dieser disseminierten und gruppierten Knotenaussaat stehen Beobachtungen mit nur vereinzelt Knoten (Friese) oder sogar mit nur einem solitären Knoten (Heinz, Heuck) gegenüber. Diese Knoten erreichen nicht umfänglichere Größe und imponieren oft als Sarkome, können sich jedoch, wie alle Infiltrate der Lymphogranulomatose spontan zurückbilden.

Große Knoten bis zu Apfelsinengröße sind u. a. von Ragusin und Silbley beschrieben. Als Characteristicum wird derbe Konsistenz und Mangel einer Ulceration angegeben. Diese Fälle sind aber nicht einwandfrei untersucht. Speziell über den Fall Silbley wurde in der Royal Society in London viel diskutiert. Wir können deshalb die Form dieser tumorartigen Veränderungen nicht ohne weiteres in das ohnedies schon vielgestaltige Bild der Lymphogranulomatose aufnehmen.

Anders steht es mit dem Falle Neumann und L. Pick. Diese beiden Autoren beschreiben zwei scheibenförmige flache, derbe Knoten in der Cutis der Mamma und kugelige größere Tumoren in der Subcutis. Das ganze Krankheitsbild imponierte als Mammacarcinom. Solche Bilder auch ohne Hautveränderungen, bloß als primäres Mammacarcinom imponierend, finden sich auch sonst in der Literatur.

Sehr selten kommt es zu Hauterscheinungen, die der Mycosis fungoides, und zwar in allen ihren Stadien gleichen. Universelle Rötungen mit ekzemartigen Plaques, Infiltrationen und schließlich Tumorbildungen beweisen, daß die Haut bei Lymphogranulomatose gleichzeitig toxisch und spezifisch erkranken kann. Solche, allerdings scheinbar äußerst seltene Fälle können sich auch kombinieren mit hochgradigen Pigmentationen (Bowen). Der beste Repräsentant dieser Gruppe ist der Fall Arndt, der oberflächliche Verdickungen, tief cutane und subcutane flächenhafte Infiltrationen

(Erythrodermien) und rundliche tumorartige Bildungen aufwies und auch im Verlauf durch ca. 20 Jahre ganz dem Bilde der Mycosis fungoides glich mit der Ausnahme, daß er mit Drüsenschwellungen einherging und, was die Diagnose der Lymphogranulomatose erst ausmachte, im histologischen Befund der Sternberg-Großschen Erkrankung völlig glich. Die beiden klinischen Bilder der Mycosis fungoides und der Lymphogranulomatosis können einander so vollkommen gleichen, daß K. Ziegler sich zu der Mutmaßung verleiten läßt, daß die Mycosis vielleicht nichts anderes als eine bloß auf die Haut lokalisierte Lymphogranulomatose sei, eine Mutmaßung, der mit Arndt nicht energisch genug entgegengetreten werden kann. Toxische und spezifische Formen kommen übrigens meist getrennt zur Beobachtung. Kombinationen von kleinen Tumoren und Erythemen (Königstein) gehören zu den Seltenheiten.

Schließlich sei noch auf das bis nun in der Literatur nirgends niedergelegte Vorkommen ausgedehnter Geschwürsbildung hingewiesen, wie es unser Fall gezeigt hat.

Die Erkrankung begann mit einer Geschwürsbildung an der Ferse, über deren Aussehen leider keine Beschreibung aufzubringen ist, da sie überall, wo der Patient in Behandlung getreten ist, alsluetisches Gumma aufgefaßt worden ist. Diese Ulceration leitete also den Prozeß ein, ein Vorkommnis, wie es für die Lymphogranulomatose nicht bekannt ist. Von hier aus kam es nach allmählicher spontaner Abheilung — wie nach einem Primäraffekt — zunächst und zwar nach einem Trauma zu einer Infiltration über dem Knie desselben Fußes, die nun ausgedehnt zerfiel. Nach der Beschreibung Ewalds hatte das Geschwür deutlich serpiginösen Charakter, aufgeworfene Ränder und jauchig belegten Grund. Es saß nur in der Haut und im Unterhautzellgewebe und ließ sich gut über den tieferen Schichten verschieben. Seine Ähnlichkeit mit einem Gummaluetium war nicht zu verkennen (Abb. 1). Patient wurde ja auch dementsprechend antiluetisch behandelt.

Es ist bekannt, daß das Bild der ulcerierten, serpiginösen Gummien nicht nur von der Syphilis erzeugt, sondern auch von anderen Prozessen nachgeahmt werden kann. Carcinoma wie Tuberkulose — man denke nur an das zerfallende Erythema induratum — sind darin Meister. So hat es sich gezeigt, daß auch die Lymphogranulomatose ähnliches produzieren kann.

Besonders interessant erscheint aber die weitere Propagation des zwischen Fersen- und Knieulcus latent gebliebenen Prozesses. Diese erfolgte scheinbar auf dem Wege der Lymphgefäße. Vom Ulcus aus erstreckte sich eine Kette von haselnuß- bis walnußgroßen Knoten an der Innenseite des Oberschenkels bis etwa in die Mitte desselben. Die Haut über denselben war violett verfärbt und verkrustet. In den Leisten ein Konvolut bis bohrengroßer mäßig harter, gegeneinander

etwas verschieblicher Lymphdrüsen. Auch dieses Bild ist in den Beschreibungen der Lymphogranulomatose neu. Es entspricht im Aussehen der Lymphangitis tuberculosa oder sporotrichotica. Daß diese Lymphangitis nicht etwa sekundärer Natur ist, bedingt durch Eiterbakterien, dafür spricht der chronische Verlauf.

Das Krankheitsbild hat in unserem Falle scheinbar von der Haut seinen Anfang genommen und hat sich auf dem Wege der Lymphbahnen weiter entwickelt, um so zur Verallgemeinerung zu führen.

In den meisten Fällen der Literatur kann man einen — man möchte sagen — gewissen Primärherd konstatieren, eine Eintrittspforte annehmen. In dem einen Falle weisen die ersten Symptome und Manifestationen auf eine Eintrittspforte im Darm, in dem anderen auf eine solche in den Atmungsorganen. In jenen Fällen, die mit Lymphdrüenschwellungen am Halse beginnen, mag die Mundhöhle die Eintrittspforte abgeben. In unserem Falle scheint es die Haut der Ferse gewesen zu sein, von wo aus das Virus in den Körper gelangt ist. Die Haut ist hier also scheinbar zuerst, d. h. primär erkrankt und ante exitum auf hämatogenem Wege sekundär ein zweites Mal befallen worden. Dieses primäre Befallenwerden der Haut, die Propagation in den Lymphbahnen, die hämatogene Aussaat, das sind Momente, die für die bakterielle Ätiologie der Lymphogranulomatose eine beredte Sprache reden.

Alle die genannten toxischen und spezifischen Erscheinungen an der Haut sind bis nun nur bei Fällen gesehen worden, die mit mehr oder weniger ausgesprochenen peripheren Drüenschwellungen einhergehen. Da ist es hervorhebenswert, daß unser Fall trotz mehrfacher spezifischer Hautsymptome so wenig periphere Drüenschwellungen gezeigt hat, daß an Lymphogranulomatose keiner der vielen Beobachter gedacht hat.

Fälle typhoider Art, d. h. Fälle von Lymphogranulomatose, die als die hervortretenden Symptome Diarrhöen, Fieber, Milztumor und Leukopenie zeigen, haben bis nun wenigstens keine Hauterscheinungen gesetzt, es sei denn, daß die Haut Symptome zeigt, die nur als Folge-, nicht aber als Teilerscheinung der Erkrankung aufzufassen ist. Hierher gehören Ödeme durch Druck größerer tiefer Lymphdrüsenpakete oder Ikterus durch Kompression des Ductus choledochus.

Wie die Haut dürfte schließlich auch die Schleimhaut des Mundes erkranken können. Beobachtungen spezifischer Infiltrate in der Mundhöhle fehlen zwar in der Literatur, doch zeigt unser Fall die linke Tonsille an ihrem oberen Pol infiltriert, und dieses Infiltrat in einen gangränösen Herd der Wange übergehen.

Nichtspezifische, erythem-bullöse Eruptionen in der Mundhöhle sind in der Literatur bereits beschrieben. Bloch, E. Hoffmann und Königstein (I. Fall) haben solche mitgeteilt.

Ist durch die Beobachtung unseres, wenn auch lange Zeit unklaren Falles eine neue Hauterscheinung der Lymphogranulomatose aufgestellt worden, so muß noch betont werden, daß die Erkrankung durch die postmortale makroskopische und mikroskopische Untersuchung absolut einwandfrei als Lymphogranulomatose erkannt worden ist. Die bestehenden Ulecerationen als etwa durch eine andere komplizierende Erkrankung bedingt aufzufassen, erscheint durch den histologischen Befund widerlegt.

Steht für die Diagnose die histologische Untersuchung obenan, so sind alle anderen Untersuchungen von minderem Wert. So wurde eine Blutuntersuchung bei dem Patienten nicht durchgeführt und auch unseres Wissens von keiner der Stationen, in denen der Patient gelegen ist, vorgenommen. Der klinische Verlauf ließ eben in keiner Weise an eine Lymphogranulomatose denken. Im übrigen hat es sich gezeigt, daß alle die Behauptungen, die für die Lymphogranulomatose einen bestimmten Blutbefund gefordert haben, nicht so ganz zu Recht bestehen. Das Blutbild der Lymphogranulomatose ist so polymorph, wie die Erkrankung als solche. Heute kann dem Blutbilde nur mehr eine untergeordnete differentialdiagnostische Bedeutung zukommen: denn Lymphocytose kommt neben polymorphkerniger neutrophiler Leukocytose ebenso wie neben Leukopenie vor. Die Eosinophilie ist ganz inkonstant.

Zur Klärung der Ätiologie der Lymphogranulomatose konnte unser Fall leider nichts beitragen. Vielfach durchgeführte Untersuchungen sowohl im Schnitt wie mittels Antiforminverfahren konnten grampositive granulierte Stäbchen nicht nachweisen¹⁾. Steht auch diese Bakterienform nicht einwandfrei als ätiologischer Faktor fest, so hat sie doch nach den Untersuchungen von Much und Fränkel, eine sehr große Wahrscheinlichkeit für sich, um so mehr, da sie von zahlreichen Nachuntersuchern bestätigt wird (O. Mayers, Fischer, Josselin de Jong, Löffelmann, Beumelberg und Kusunoki).

Das Tierexperiment, das durch Verimpfung von Haut- und Drüsenmaterial angestellt worden ist, verlief z. T. im Sinne anderwärts durchgeführter Untersuchungen: Die Tiere gingen nach Wochen marantisch ein. Selbst Weiterverimpfung geschwollener Drüsen, die sich im erstgeimpften Versuchstier fanden, auf andere Meerschweinchen ergab kein positives Resultat. Es konnte somit auch durch das Tierexperiment die Lymphogranulomatose der ätiologischen Klärung nicht näher gebracht werden. Der Fall erschien uns übrigens von vornherein durch die Komplikation einer tuberkulösen Spitzenaffektion nicht geeignet hierzu: denn im Vordergrund des Interesses steht in der ätiologischen

¹⁾ Die Untersuchungen konnten nur mit Kriegs-Antiformin durchgeführt werden. Bedeutend wirksameres Friedens-Antiformin stand nicht zur Verfügung.

Frage die Beziehung der Lymphogranulomatose zur Tuberkulose. Die Frage steht heute so: Ist die Lymphogranulomatose eine Tuberkulose oder bloß eine der Tuberkulose nahestehende bacilläre Infektion.

Will man vorerst diese Frage lösen, dann darf man zu darauf hinzielenden Untersuchungen nur solche Fälle von Lymphogranulomatose verwenden, die makroskopisch und mikroskopisch frei von Tuberkulose sind. Erst wenn eine größere Zahl reiner Lymphogranulomatosefälle, d. h. solcher ohne Tuberkulose — im Tierexperiment — evtl. bei weiterer Verimpfung — Tuberkulose ergibt, dann sind wir zur Annahme berechtigt, zu der in neuerer Zeit so viele Autoren wieder hinneigen, daß die Lymphogranulomatose nichts anderes als Tuberkulose ist.

Gewiß gibt es für diese Entscheidung auch andere Wege. Die Züchtung der in den meisten Fällen gefundenen granulären Stäbchen, sowie auch das Studium der Biologie der Tuberkelbacillen könnten ebenso Licht in die ätiologische Forschung der Lymphogranulomatose bringen. Alle diese Wege werden von den verschiedenen Untersuchern gegangen. Nur fehlt dem einen oder anderen noch die Bestätigung entsprechender Nachuntersucher, so daß die Frage der Ätiologie der Lymphogranulomatose trotz der vielen grampositiven Stäbchenbefunde heute als noch nicht geklärt betrachtet werden kann.

Das Vorstehende setzt voraus, daß die Lymphogranulomatose ein einheitlicher Prozeß ist. Dazu muß aber noch erwähnt werden, daß die Zahl jener Autoren keine geringe ist, die für die Lymphogranulomatose eine einheitliche Ätiologie ablehnen und meinen, daß die Lymphogranulomatose bloß eine Reaktion des lymphatischen Gewebes auf verschiedene toxische Reize darstellt. Ist es auch ein überwundener Standpunkt, sogar die Lepra hier mit verantwortlich zu machen, so wird doch die Lues neben der Tuberkulose immer noch als möglicher ätiologischer Faktor namhaft gemacht. Es werden hier immer wieder die histologischen Befunde luetisch gummöser Lymphome, wie sie Löwenbach erhoben hat, genannt, dabei aber übersehen, daß solche klinische Erscheinungen allerdings der Lymphogranulomatose ähnlich sehen können, auf spezifische Therapie sich aber gut und relativ rasch zurückbilden, während die Lymphogranulomatose das nicht tut. Speziell die in einigen Fällen positive Wassermann-Reaktion und der positive Spirochätenbefund wirkten verwirrend, und unser Fall könnte durch die serpiginöse Ulceration ebenso gedeutet werden. Wir möchten dieser Meinung entgegentreten. Eine zufällig komplizierende Lues mag gleichzeitig neben einer Lymphogranulomatose vorkommen, wird aber schließlich auf spezifische Therapie abklingen, während die Lymphogranulomatose sich durch alle möglichen therapeutischen Versuche evtl. bessern, aber niemals heilen läßt.

Alle die die Einheit der Lymphogranulomatose bedrohenden Arbeiten liegen im übrigen zurück, und Verfechter dieser Theorie werden an Zahl stets geringer, was zum größten Teile der gründlichen und überzeugenden Arbeit Fränkel und Muchs zu danken ist, welche die granulären Stäbchen als wahrscheinlichsten, immer wieder sich vorfindenden ätiologischen Faktor dargestellt haben. Diese Befunde haben so viele positive gleichartige Betätigung erfahren, daß an der Einheit und Infektiosität der Lymphogranulomatose heute nicht mehr gezweifelt werden kann.

Für die überaus freundliche und wertvolle Unterstützung bei der Beurteilung der Präparate sage ich Herrn Prof. Dr. Maresch meinen herzlichsten Dank.

Nachtrag.

Nach Fertigstellung vorstehender Arbeit ist die Publikation Dössekkers aus der Klinik Jadassohn erschienen (dieses Archiv **126**, 596). Es konnte auf diese Arbeit keine Rücksicht mehr genommen werden. Kurz sei nur hervorgehoben, daß Dössekker in seinem Falle auch einen scheinbaren primären Hauttumor vermerkt und daß auch in seinem Falle intra vitam keine Diagnose gestellt werden konnte. Auch die biopsische mikroskopische Untersuchung hat vollkommen versagt. Es scheint also, daß die mikroskopischen Befunde doch nicht immer so typisch sind, als allgemein angenommen wird. Dössekkers Fall weist damit mit unserem mehrfache Analogien auf.

Literaturangaben

sind dem Referate über Lymphogranulomatosis zu entnehmen, das Kren am 11. VII. 1918 in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft gehalten hat (vgl. dieses Archiv **125**, 561).

Zur Behandlung der Lues mit Silbersalvarsan¹⁾.

Von
Rudolf Krösing.

(Aus der Hautabteilung des Städt. Krankenhauses zu Stettin.)

Die wissenschaftlichen Voraussetzungen für die Anwendung des Silbersalvarsans bei Syphilis als bekannt voraussetzend, möchte ich kurz in folgendem über die Erfahrungen, die ich auf meiner Abteilung mit diesem neuen Antisyphiliticum gemacht habe, berichten.

Wir haben auf der Abteilung das mir freundlicherweise von Geheimrat Kolbe zur Verfügung gestellte Silbersalvarsan seit dem Juni d. J. an 40 männlichen und 27 weiblichenluetischen Patienten angewandt.

Es wurden im ganzen 540 intravenöse Injektionen bei diesen 67 Kranken gegeben, und zwar in der Regel 3 mal 0,1, 3 mal 0,15, 5—6 mal 0,2, 2—3 mal 0,25 in Anlehnung an die mir von Kolbe zugegangenen allgemeinen Richtlinien. Diese Dosen gaben wir durchschnittlich alle 3—4 Tage. Selbstverständlich richteten wir uns ganz nach dem Vertragen des Mittels, blieben manchmal länger bei derselben Dosis stehen oder injizierten in längeren Abständen. 35 Fälle wurden nur mit Silbersalvarsan behandelt, 17 Männer und 18 Frauen. Davon sind für unsere Betrachtung 26 verwertbar, die übrigen schieden vor der Beendigung der Kur aus der Behandlung aus, indem sie gegen unsern Rat das Krankenhaus vorzeitig verließen, weil sie sich für gesund hielten, bei anderen ist die Behandlung noch nicht abgeschlossen.

Die Injektionen wurden im allgemeinen ganz gut vertragen. Temperatursteigerung nach der Injektion blieb in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle ganz aus, in einem weiteren Drittel trat sie im Mittel mit 38° bis 39°, ausnahmsweise mit 40° und darüber nur nach der ersten Injektion auf. Ich möchte sie mit Pinkus durch massenhaften Zerfall von Spirochäten und Freiwerden von Endotoxinen erklären. Im letzten Drittel sahen wir Temperatursteigerung im Verlauf der Behandlung ein- oder mehrmals auftreten, und zwar gänzlich regellos und unabhängig von der Höhe der Dosis, manchmal nur bei den ersten Injektionen, in anderen Fällen nur bei den letzten, in noch anderen unregelmäßig

¹⁾ Nach einem im wissenschaftlichen Verein der Ärzte zu Stettin Dezember 1919 gehaltenen Vortrag.

bald nach dieser, bald nach jener Einspritzung. Jedoch in keinem Falle nach jeder. Die Grenzwerte waren 37,8—40,8°. Dabei klagten die Kranken manchmal über Kopfschmerzen, Schwindel, allgemeines Übelbefinden, jedoch waren diese Begleiterscheinungen nie erheblicher Art und am nächsten, spätestens übernächsten Tage verschwunden. Die vom Kollargol her bekannten angioneurotischen Erscheinungen, Rötung und Schwellung des Gesichts unmittelbar nach der Injektion, sahen wir nur in einem Falle, bei diesem aber wiederholt. Zufälle von Bedeutung, Neurorezidive, Ikterus, Salvarsandermatitis, Hirnswellungs- oder encephalitische Erscheinungen kamen nie zur Beobachtung. Vorübergehende Albuminurie in einem Falle.

Alles in allem können wir sagen, daß wir von schädigenden Nebenwirkungen des Präparates weniger gesehen haben als die Mehrzahl der übrigen Autoren. Das mag z. T. daran liegen, daß wir es stets sehr verdünnt und langsam, in ganz allmählich steigenden Dosen und in längeren Intervallen gaben, während unsere Vorgänger noch teilweise der Kenntnis dieser besten Anwendungsweise entbehrten. So sah Bruhns die Blutwallung nach dem Kopf nebst den erwähnten Begleiterscheinungen nach Silbersalvarsan bei 26 Patienten 65 mal, Hauck in 15% seiner Fälle. Beide verdünnten das Mittel nur in 10 ccm Wasser. Salvarsanexantheme unter verschiedenem Bilde, scharlachartig, urticariell, als diffuse Rötung und Schwellung mit späterem Nässen und zum Schluß allgemeiner Exfoliation beschreibt eine ganze Reihe Autoren. Bruhns sah sie 5 mal bei 65 Kranken, auf der Bonner Klinik sah man nur ein Exanthem unter 82 Fällen, auf der Würzburger 3 bei 67 Fällen. In all diesen Fällen klang das Exanthem allmählich ab. Es ist nur ein Fall von Riecke bekannt, der unter dem Bilde universeller Erythrodermie mit Nässen und großlamellöser Abschuppung ad exitum kam. Sog. Frühikterus nach Silbersalvarsan findet man in der Literatur nur 3 mal von Bruhns, je einmal von der Bonner und Würzburger Klinik angegeben. Alle gingen in Heilung aus. Scholtz in Königsberg, Hoffmann in Bonn und Riecke in Göttingen verloren je einen Kranken an Encephalitis haemorrhagica.

Die Urteile aller Autoren stimmen darin überein, daß die Wirkung des Silbersalvarsans auf die klinischen Erscheinungen der Syphilis im allgemeinen recht günstig ist. Unsere Erfahrungen stimmen damit überein. Am promptesten gingen die allgemeinen Exantheme der Sekundärperiode zurück und die Schleimhautplaques der Mund- und Rachenhöhle, natürlich erforderten die papulösen allgemeinen Exantheme längere Einwirkung des Mittels als die makulösen. Aber auch sie schwanden doch im Verlauf der Behandlung restlos. Nicht so in allen Fällen die Genitalpapeln! Hier konnten wir minimale Reste, wenn auch epithelialisiert, manchmal noch bis in die spätern Abschnitte

der Kur feststellen. Während das Gros der Initialsklerosen, namentlich die ganz jungen des Inkubationsstadiums, nach ein paar Injektionen spurlos verschwunden waren, leisteten die älteren stark indurierten Formen oft erheblichen Widerstand und blieben auch noch zum Schluß der Behandlung palpabel. Das gleiche gilt von den Drüsenschwellungen, je frischer, um so schneller schwandten sie, je älter, um so hartnäckiger hielten sie sich.

Von tertiärsyphilitischen Ausschlägen behandelten wir nur einen Fall, eine ausgedehnte gummös-ulceröse Zerstörung der Stirn- und Schläfengegend. Er kam im Verlauf der Behandlung zur vollständigen Resorption und Vernarbung.

Wenn ich die Leistungsfähigkeit des Silbersalvarsans in bezug auf die klinischen sichtbaren Erscheinungsformen der Syphilis im ganzen überblicke, muß ich sagen, daß es nicht mehr, aber auch nicht weniger leistet als das Neosalvarsan in der üblichen Anwendung. Einen recht zuverlässigen Gradmesser für die Beurteilung eines Antisyphiliticums bildet seine Einwirkung auf die Wassermannsche Reaktion. Die Blutuntersuchung wurde durchschnittlich 2 mal wöchentlich vorgenommen. Im allgemeinen konnten wir feststellen, daß die Reaktion gradatim mit der Anzahl der Injektionen schwächer positiv wurde, wenn es auch oft, namentlich in den späteren Stadien der sekundären Rezidivsyphilis, oft sehr lange dauerte, ehe sich der Einfluß in diesem Sinne bemerkbar machte und in nicht wenigen Fällen ein völliges Negativwerden der Reaktion nicht gelingen wollte.

Von 16 Fällen dieser Art, davon 3 allgemeinen makulösen und makulopapulösen Ausschlägen und 13 Fällen mit Genitalpapeln wurden 5 negativ nach $1-2\frac{1}{2}$ g des Mittels, verteilt auf 8—14 Einspritzungen; 11 Fälle blieben aber positiv nach $1\frac{1}{2}-2\frac{1}{2}$ g des Mittels, wenn auch in allen Fällen die Reaktion zum Schluß der Behandlung schwächer positiv geworden ist, als sie zu Anfang war. Sie war in all diesen elf Fällen vor der Behandlung 4fach positiv und wurde 3 mal 3fach, 4 mal 2fach und 4 mal einfach positiv.

In 9 Fällen des primären Stadiums bewährte sich das Mittel gut. Bei einem Falle mit noch negativer Seroreaktion blieb die Reaktion während der Behandlung negativ, in den übrigen 8 Fällen war sie schon positiv, wurde aber in allen 8 Fällen während der Behandlung negativ.

Über die Dauerwirkung des Silbersalvarsans ist selbstverständlich noch nichts zu sagen. Wir sahen bisher bei einer Patientin, die 2,35 g in 13 Injektionen erhalten hatte und nicht wassermannnegativ geworden war, nach $3\frac{1}{2}$ Monaten ein Rezidiv in Form genitaler Papeln. Ich bin überzeugt, daß dies Rezidiv nicht das einzige ist; unter den nicht negativ Gewordenen wird voraussichtlich noch eine ganze Anzahl

Rezidive bekommen. Bei der nicht befriedigenden Wirkung auf die Wassermannsche Reaktion bei den Sekundärfällen sah ich mich veranlaßt, das Silbersalvarsan mit Hg zu kombinieren, wie ich in Übereinstimmung mit vielen anderen seit Jahren Neosalvarsan und Hg zu kombinieren pflege. Wenn auch die so behandelten Fälle noch nicht zahlreich genug sind, um die Überlegenheit dieser Methode über die reine Silbersalvarsanbehandlung zu beweisen, so kann man schon jetzt so viel sagen, daß der Umschlag der positiven Reaktion in die negative schneller erfolgt bei kombinierter Behandlung. Dasselbe hat Hoffmann feststellen können. Er fand z. B. die Wassermannsche Reaktion bei reiner Silbersalvarsanbehandlung nach 0,8 g nur 1 mal, bei kombinierter Behandlung jedoch 8 mal ins Negative umschlagen. Wir haben uns nicht davon überzeugen können, daß, wie Hugo Müller, Gennerich, Wechselmann behaupten, der Organismus diese Kombination nicht verträgt; wir haben schwerwiegende Nachteile, wie starke Gewichtsabnahmen oder stärkere Störungen, bisher ebenso wenig bei dieser Kombination, wie in mehreren Jahren bei gleichzeitiger Anwendung von Neosalvarsan und Hg gesehen.

Vor allem sollte man meines Erachtens ältere Fälle kombiniert behandeln, die zwar klinisch unter Silbersalvarsan ganz gut heilen, aber, wie ich gezeigt habe, serologisch meist sehr hartnäckig positiv bleiben.

Ob diese Fälle durch erhöhte Gesamtdosen wirksamer zu beeinflussen sind, ist möglich, ja sogar wahrscheinlich. Kolbe rät neuerdings bis zu einer Gesamtdosis von 3—4 g zu gehen, verteilt auf 10 bis 14 Einspritzungen zu 0,3 oder 15—20 zu 0,2 g. Wir haben uns bei unseren Versuchen an die damals von ihm empfohlenen kleineren Dosen von 2,5 g bei Männern und 2—2½ g bei Frauen gehalten, werden aber in Zukunft in denjenigen Fällen, die dann noch positiv reagieren, mit Silbersalvarsan fortfahren.

Zusammenfassend können wir auf Grund unserer Beobachtungen also eine im ganzen zufriedenstellende Wirkung auf die klinischen Erscheinungen der Syphilis konstatieren, etwa gleichend dem Neosalvarsan. Die Wirkung auf das serologische Verhalten ist wechselnd. Frühsyphilis mit positiver Reaktion wird sicher durch 2—2,5 g negativ, ältere Allgemeinsyphilis mit positivem Wassermann nur in $\frac{1}{3}$ der Fälle. Abgesehen von belanglosen Temperatursteigerungen und ganz seltenen ebenfalls belanglosen anderen Nebenwirkungen wird Silbersalvarsan gut vertragen. Es ist dem Neosalvarsan gleichwertig, aber weniger zersetzlich und darum weniger giftig.

Autorenverzeichnis.

- Delbanco, E., siehe Kister, J.
- Dresel, Ernst Gerhard, siehe Gans, Oscar und Ernst Gerhard Dresel.
- Fahr, Th. Zur Frage der Polymyositis (Dermatomyositis). S. 1.
- Gans, Oscar. Die Histopathologie polymorpher exsudativer Dermatosen in ihrer Beziehung zur speziellen Ätiologie. S. 15.
- und Ernst Gerhard Dresel. Über die Beziehungen zwischen Blastomykose und Tuberkulose. S. 136.
- Gawalowski, Karl. Röntgenstrahlenwirkung auf Psoriasis. S. 157.
- Gieseler, W. Über die Beziehungen zwischen der Farbe des Kopphaares und der langen Körperhaare in ihrer Bedeutung für die gerichtliche Medizin. S. 162.
- Gödel, Alfred. Zur pathologischen Anatomie der Mycosis fungoides. S. 172.
- Graetz, Fr. Schwebende Fragen zur Theorie und Praxis der Wassermannschen Reaktion. S. 199.
- Grön, Fredrik. Lupus vulgaris in Norwegen. Statistische Untersuchungen über das Vorkommen und die geographische Ausbreitung des L. v. S. 219.
- Häggqvist, Gösta. Einige Beobachtungen zur Entwicklung der Epidermis. S. 231.
- Halberstädter, L. Zur Mesothoriumbehandlung der Hyperkeratosen bei Röntgenhänden. S. 241.
- Hammerschmidt, Johann, und Bruno Ludovici. Beiträge zur Frage der „Botryomykose“. S. 246.
- Hasebroek, K. Über die Entstehung der schwarzen Pigmentierung beim Melanismus der Schmetterlinge im Hinblick auf die Pigmentforschung am Menschen. S. 253.
- Hauck, L. Auftreten universeller Dermatitis nach Silbersalvarsannatrium. S. 260.
- Hayek, Hermann. Untersuchungen über die Nebenerscheinungen nach therapeutischen Embarininjektionen. S. 284.
- Hecht, Hugo. Ein Fall von erblicher Schleimdrüsenhypertrophie im Munde. S. 301.
- Heiberg, K. A. Einige Bemerkungen über die Wirkung fortgesetzter Bogenlampenlichtbäder auf die Haut (und ihre therapeutische Verwendung). S. 306.
- Heller, Julius. Weitere Mitteilungen über schwere Arsenmelanosen und Hyperkeratosen nach kombinierter Neosalvarsan- und Salicylquecksilberbehandlung. S. 309.
- Herxheimer, Karl. Über die Darstellung der Gonokokken in Gewebsschnitten. S. 322.
- Hodara, Menahem. Epidemie einer durch Gerstenstaub hervorgerufenen erythemato-vesiculösen Hauterkrankung. S. 325.
- Hoffmann, Erich, und Emil Zurchelle. Über einen Naevus lipomatodes cutaneus superficialis der linken Glutäalgegend. S. 327.
- Hörlein, Heinrich. Über das Solarson. S. 334.
- Hübschmann, Karl. Über eine atypische Form von Aktinomykose. S. 341.
- Jacobi, Walter. Über Nirvanol-exantheme. S. 353.

- Jakob, A., und F. Meggendorfer. Über einen Fall von Lepra mit Psychose (Lepra-Psychose?). S. 367.
- Janovský, Victor. Drei Fälle familiärer Hautatrophie (Poikiloderma atrophicans). S. 388.
- Jesionek, A. Zur Histopathologie der Gonorrhöe. S. 392.
- Jeßner, Max. Beitrag zur Kenntnis der Hautleishmaniose. S. 405.
- Kafka, V. Läßt sich in der Rückenmarksflüssigkeit eine für Lues spezifische Eiweißreaktion nachweisen? S. 417.
- Kaufmann-Wolf, Marie. Über gutartige lymphocytäre Neubildungen der Scrotalhaut des Kindes. S. 425.
- Kerl, Wilhelm. Über die „Melanose (Riehl)“. S. 436.
- Kestner, Otto. Zur Chemie mikroskopischer Färbungen. S. 472.
- Kissmeyer, A. Die Herkunft der „Naevuszellen“, durch das Dopa-Verfahren beleuchtet. S. 478.
- Kister, J., und E. Delbanco. Zur Kasuistik der Kälberflechte. S. 484.
- Klausner, E. Herpes urethrae. (Urethritis non gonorrhoeica acuta ohne Bakterienbefund.) S. 487.
- Klehmet, W. Die Hannoversche Mikrosporie-Epidemie und ihr Erreger. S. 490.
- Kleinschmidt. Beitrag zur primären Diphtherie der Vulva. S. 515.
- Klingmüller, Victor. Zur Klinik des Lupus erythematodes. S. 519.
- Koritschoner, Robert. Beitrag zur Histologie des lymphatischen Rachenringes. S. 526.
- Kreibich, C. Über Bindegewebsdegeneration. S. 535.
- Über Naevuscarcinom. S. 542.
- Kren, Otto. Ein Beitrag zur Lymphogranulomatosis cutis. S. 549.
- Krösing, Rud. Zur Behandlung der Lues mit Silbersalvarsan. S. 575.
- Ludovici, Bruno, siehe Hammer-schmidt, Johann.
- Meggendorfer, F., siehe Jakob, A.
- Zurhelle, Emil, siehe Hoffmann, Erich.



411

77

